

(3)

アロイルアミノ（低級）アルキル；ハロゲン有することが
できる低級アルカノイルアミノ（低級）アルキル；
ハロゲン有する低級アルカノイルアミノ；及び
ハロ（低級）アルキル有するアロイルアミノ；
を有することができる）

であるときには、

R^2 はベンチルオキシカルボニル、イソベンチルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル又はインダニルオキシカルボニルである」
の化合物又はその塩。

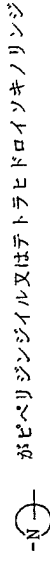
2. A^2 が、低級アルキル；低級アルキニル；アリール；1個又はそれより多い低級アルコキシ有することができアル（低級）アルキル；1個又はそれより多いハロゲンを有することができ低級アルカノイルアミノ；低級アルコキシ及びハロ（低級）アルキルからなる群から選択される1個又はそれより多い適当な置換基有することができアロイルアミノ；1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子を含有し低級アルキル有することができ5又は6員複素単環式基；1から4個の窒素原子を含有する5又は6員複素単環式基；低級アルコキシ（低級）アルキル；シクロ（低級）アルキル；ヒドロキシ（低級）アルキル；アル（低級）アルコキシ

（低級）アルキル；1個又はそれより多いハロゲンを有することができ低級アルカノイルアミノ（低級）アルキル；並びにアロイルアミノ（低級）アルキルからなる群から選択される1個又はそれより多い置換基有することができ低級アルキレン、或いは、アリーレンである請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. A^2 が低級アルケニレンであり、

A^2 が、低級アルキル、低級アルキニル、アリール、1から3個の低級アルコキシ有することができアル（低級）アルキル；1から3個のハロゲンを有することができ低級アルカノイルアミノ、1から3個のハロ（低級）アルキル有することができアロイルアミノ、1から3個の低級アルキル有することが

できる複素環式基、低級アルコキシ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、アル（低級）アルコキシ（低級）アルキル及び1から3個のハロゲンを有することができ低級アルカノイルアミノ（低級）アルキルからなる群から選択される1から3個の適当な置換基有することができ低級アルキレン、或いは、アリーレンであり、



イルであり、そして
 m が整数1である、

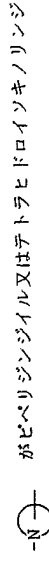
請求の範囲第2項に記載の化合物。

4. R^2 が、ピペリジル、アミノ保護基有するピペリジル、テトラヒドロピリジル、アミノ保護基有するテトラヒドロピリジル、アゼチニル、アゼチニル、アミノ保護基有するアゼチニル、テトラヒドロ

イソキノリル又はアミノ保護基有するテトラヒドロイソキノリルであり、

A^2 が、低級アルキレン、或いは、

低級アルキル、低級アルキニル、アリール、1又は2個の低級アルコキシ有することができアル（低級）アルキル、3個のハロゲンを有することができ低級アルカノイルアミノ、1個のトリ-ハロ（低級）アルキル有することができアロイルアミノ、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子を含有し1個の低級アルキル有することができ5又は6員複素単環式基、1から4個の窒素原子を含有する5又は6員複素単環式基、低級アルコキシ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、アル（低級）アルコキシ（低級）アルキル、及び3個のハロゲンを有することができ低級アルカノイルアミノ（低級）アルキルからなる群から選択される1個の適当な置換基有する低級アルキレン、或いは、フェニレンであり、

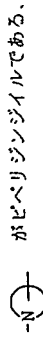


イルである、

請求の範囲第3項に記載の化合物。

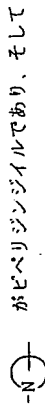
5. R¹ がビペリジル又はテトラヒドロピリジルであり、
A¹ が低級アルキレン、或いは、低級アルキル、低級アルキニル、フェニル、
1又は2個の低級アルコキシを有することができるフェニル（低級）アルキル、
低級アルカノイルアミノ、1個のトリハロ（低級）アルキルを有することがで
きるベンゾニルアミノ、1個の低級アルキルを有するイソオキサゾリル、トリア
ゾリル及びフェニル（低級）アルコキシ（低級）アルキルからなる群から選択さ
れ

る1個の適当な置換基を有する低級アルキレンであり、



請求の範囲第4項に記載の化合物。

6. R¹ がビペリジルであり、
R² がベンチルオキシカルボニル、イソベンチルオキシカルボニル、イソヘキ
シルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニ
ル又はインダニルオキシカルボニルであり、
A¹ が低級アルキレンであり、
A² が、低級アルキニル及び低級アルカノイルアミノからなる群から選択され
る1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



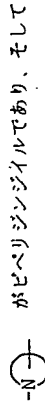
mが整数1である、

請求の範囲第2項に記載の化合物。

7. R¹ がビペリジル又はアミノ保護基を有するビペリジルであり、
A¹ が低級アルキレンであり、
A² が、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子を含有し低級アルキル
を有する5又は6員複素単環式基、フェニル（低級）アルコキシ（低級）アルキ
ル、ヒドロキシ（低級）アルキル、低級アルコキシ（低級）アルキル、シクロ（

低級）アルキル、ベンゾイルアミノ（低級）アルキル、低級アルカノイルアミノ
（低級）アルキル、トリハロ（低級）アルカノイルアミノ、トリハロ（低級
）アルキルを有するベンゾイルアミノ及びトリハロ（低級）アルカノイルアミ
ノ（低級）アルキルからなる群から選択される1個

の置換基を有する低級アルキレン、或いは、フェニレンであり、



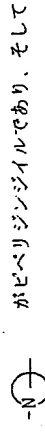
mが整数1である、

請求の範囲第2項に記載の化合物。

8. R¹ がビペリジルであり、
R² がカルボキシであり、
A¹ が低級アルキレンであり、
A² が、低級アルキルを有するイソオキサゾリル、トリハロ（低級）アルキ
ルベンゾニルアミノ、ベンゾイルアミノ（低級）アルキル及びトリハロ（低級
）アルカノイルアミノ（低級）アルキルからなる群から選択される1個の置換基
を有する低級アルキレンである、
請求の範囲第7項に記載の化合物。

9. R¹ がテトラヒドロピリジル又はアミノ保護基を有するテトラヒドロピリ
ジルであり、

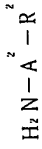
A¹ が低級アルキレンであり、
A² が、低級アルキニル及び1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子を
含有し低級アルキルを有する5又は6員複素単環式基からなる群から選択される
1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



mが整数1である、

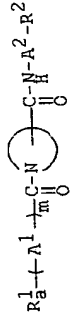
請求の範囲第2項に記載の化合物。

そのカルボキシ基の反応性誘導体又はその塩を式：



(式中、 R^2 及び A^2 はそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりである) の化合物若しくはそのアミノ基の反応性誘導体又はその塩と反応させるか、或いは、

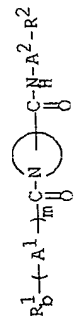
(iii) 式：



(式中、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 $-N-$ は

及びmはそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりであり、そして

R^1 はアミノ保護基を有するピペリジル、アミノ保護基を有するテトラヒドロピリジル、アミノ保護基を有するアゼチニル又はアミノ保護基を有するテトラヒドロイソキノリルである) の化合物又はその塩をアミノ保護基の脱離反応に付して、式：



(式中、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 $-N-$ は

及びmはそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりであり、そして

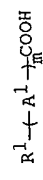
R^1 はピペリジル、テトラヒドロピリジル、アゼチニル又はテトラヒドロイソキノリルである) の化合物又はその塩を得るか、或いは、

(iv) 式：

10. R^1 がテトラヒドロピリジルであり、 R^2 がカルボキシであり、 A^1 が低級アルキレンであり、そして A^2 が、低級アルキル及び、低級アルキルを有するイソオキサゾリルからなる群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレンである、請求の範囲第9項に記載の化合物。

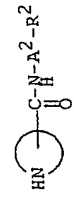
11.

(i) 式：



(式中、 R^1 、 A^1 、 $-N-$ は

及びmはそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりである) の化合物若しくはそのカルボキシ基の反応性誘導体又はその塩を式：



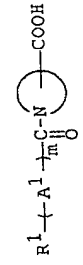
(式中、 R^2 及び A^2 はそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりであり、そし

て

$HN-\overset{\text{N}}{\text{C}}-$ はピペリジル又はテトラヒドロピリジルである) の化

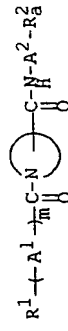
合物若しくはそのアミノ基の反応性誘導体又はその塩と反応させるか、或いは、

(ii) 式：



(式中、 R^1 、 A^1 、 $-N-$ は

及びmはそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりである) の化合物若しくは

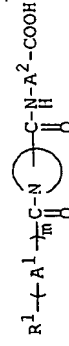


(式中、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 $-\text{N}-$)

及びmはそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりであり、そして

R^2 は保護されたカルボキシである)の化合物又はその塩をカルボキシ保護基

の脱離反応に付して、式：

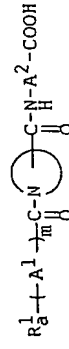


(式中、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 $-\text{N}-$)

及びmはそれぞれ上記で定義したとおりである)の化合物又はその塩を得るか

、或いは、

(v) 式：

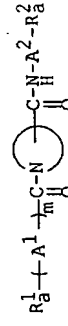


(式中、 R^1 は上記で定義したとおりであり、そして

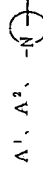
A^1 、 A^2 、 $-\text{N}-$)

及びmはそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりである)の化合物若しくはそのカルボキシ基の反応性誘導体又はその塩をカルボキシ基の保護反応に付して

、式：



(式中、 R^1 、及び R^2 はそれぞれ上記で定義したとおりであり、そして



及びmはそれぞれ請求の範囲第1項で定義したとおりである)の化合物又はその塩を得る、

ことを含む請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩の製造方法。

12. 活性成分として請求の範囲第1項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を医薬的に許容可能な担体又は賦形剤と混合して含む医薬組成物。

13. 請求の範囲第1項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩の医薬品製造のための使用。

14. 医薬品として使用するための請求の範囲第1項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩。

15. 請求の範囲第1項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩をヒト又は動物に投与することからなる、血栓形成によって引き起こされる疾病；再発又は動脈硬化；血管手術、弁置換手術、体外循環若しくは移植の場合における血栓形成；散在性血管内凝固；血栓性血小板減少症；本態性血小板増加症；炎症；免疫疾患；又は転移の予防及び／又は治療方法；或いは血栓溶解医薬品又は抗凝固剤を用いる補助治療法のための方法。

【発明の詳細な説明】

N-アシルピペリジニルカルボニルアミノカルボン酸、およびグリコプロテイン11B/111a拮抗剤およびフィブリノーゲン血小板凝集抑制剤としてのその用途

技術分野

本発明はβ-アラニン誘導体及びその医薬として許容される塩に関するものである。更に詳細には本発明は、グリコプロテイン11b/111a拮抗剤であり、血小板凝集抑制剤でありそしてフィブリノーゲンと血小板との結合抑制剤であるβ-アラニン誘導体及びその塩に関するものである。

背景技術

ヨーロッパ特許出願第512,831号A1では、フィブリノーゲンセプター拮抗剤が開示されている。

ヨーロッパ特許出願第445,796号A2では、血小板凝集抑制剤が開示されている。

発明の開示

本発明はβ-アラニン誘導体及びその塩に関するものである。更に詳細には本発明は、グリコプロテイン11b/111a拮抗剤でありそして血小板凝集抑制剤であるβ-アラニン誘導体及びその塩に関するものであり、そしてこれは：

動脈血栓症；動脈硬化症；虚血性心臓疾患[例えば、狭心症(例えば、安定狭心症、切迫梗塞形成を含む不安定狭心症等)、心筋梗塞(例えば、急性心筋梗塞等)、冠血栓症等]；虚血性脳疾患[例え

ば、脳梗塞(例えば、脳血栓症(例えば、急性脳血栓症等)、脳塞栓症等)、一時的脳虚血症(例えば、一時的虚血発作等)、脳出血後の脳血管性痙攣(例えば、くも膜下出血後の脳血管性痙攣等)等]；肺血管疾患(例えば、肺血栓症、肺塞栓症等)；末梢性循環疾患[例えば、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓血管炎(即ち、パージャー病)、レイノー病、真性糖尿病の合併症(例えば、糖尿病性脈管障害、糖尿病性神経障害等)、静脈血栓症(例えば、深静脈血栓症等)等]等のような血栓形成によって引き起こされる疾病の予防及び/又は治療用医薬品；

再発狭窄症及び/又は再発閉塞、例えば経皮経内腔性冠血管形成(PTCA)後の再発狭窄症及び/又は再発閉塞、血栓溶解医薬品(例えば、組織プラスミン-ゲンアクチベーター(TPA)等)投与後の再発狭窄症及び/又は再発閉塞等の予防及び/又は治療用医薬品；

血栓溶解医薬品(例えば、TPA等)又は抗凝固剤(例えば、ヘパリン等)を用いる補助治療法用の医薬品；

血管手術、弁置換手術、体外循環[例えば、手術(例えば、開心手術、人工心肺装置等)、血液透析等]、移植等の場合における血栓形成の予防及び/又は治療用医薬品；

散在性血管内凝固(DIC)、血栓性血小板減少症、本態性血小板増加症、炎症(例えば、腎炎等)、免疫疾患等の予防及び/又は治療用医薬品；

転移阻止用医薬品；等

として有用である。

本発明のβ-アラニン誘導体は細胞癌増殖抑制剤として有用であると期待されるので、

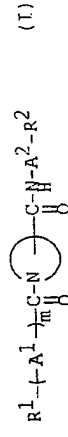
散在性血管内凝固(DIC)、血栓性血小板減少症、本態性血小

板増加症、炎症(例えば、腎炎等)、免疫疾患等の予防及び/又は治療用医薬品；

転移阻止用医薬品；等

として有用であると期待される。

本発明の目的のβ-アラニン誘導体は次式(1)：



[式中、R¹はピペリジル、アミノ保護基を有するピペリジル、テトラヒドロピリジル、アミノ保護基を有するテトラヒドロピリジル、アゼチジニル、アミノ保護基を有するアゼチジニル、テトラヒドロイソキノリル又はアミノ保護基を有するテトラヒドロイソキノリルであり、

R²はカルボキシ又は保護されたカルボキシであり、

A¹は低級アルキレン、低級アルカニル-イリデン、低級アルケニレン、シク

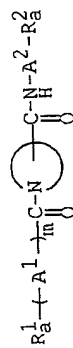
(16)

カルボキシの保護反応



(1e)

若しくはそのカルボキシ基
の反応性誘導体
又はその塩



(1f)

又はその塩

上記式中、 R^1 、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 $-N-$

及びmはそれぞれ上記で定義したとおりであり、

R^1 はアミノ保護基を有するピペリジル、アミノ保護基を有するテトラヒドロピリジル、アミノ保護基を有するアゼチニル又はアミノ保護基を有するテトラヒドロイソキノリルであり、

R^2 はピペリジル、テトラヒドロピリジル、アゼチニル又はテ

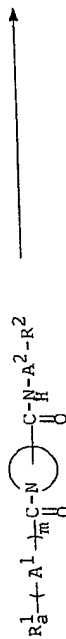
トラヒドロイソキノリルであり、

R^3 は保護されたカルボキシであり、そして

$\text{HN}-$ はピペリジル又はテトラヒドロイソキノリルである。

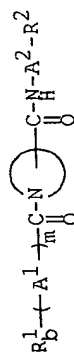
(15)

アミノ保護基の脱離反応



(1a)

又はその塩

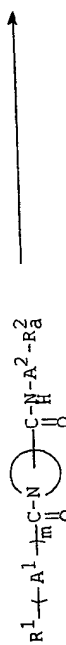


(1b)

又はその塩

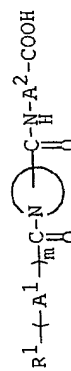
方法4

カルボキシ保護基の脱離反応



(1c)

又はその塩



(1d)

又はその塩

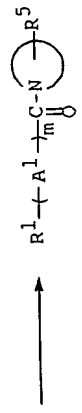
方法5

出発化合物 (I V) 又はその塩は新規であり、そして次の反応式で製造することができ。

方法A



(II) 若しくはそのカルボキシ基の反応性誘導体又はその塩
(VI) 若しくはそのアミノ基の反応性誘導体又はその塩



(VII) 又はその塩

方法B

カルボキシ保護基の脱離反応



(VII) 又はその塩
(IV) $R^1-(A^1)_m-C(=O)-COOH$

(IV) 又はその塩
上記式中、R¹、A¹、 $-N \bigcirc-$

及びmはそれぞれ上記で定義したとおりであり、
R⁵は保護されたカルボキシであり、そして
 $\text{HN} \bigcirc-$ はピペリジル又はテトラヒドロピリジンである。

出発化合物(II)、(III)、(V)、(VI) 及び (VII) のなかには新規化合物がある。それらは、当該技術分野の慣用的な方法又は本明細書の後述の調製例及び／又は実施例で開示されている方法

と同様な方法で既知の化合物から製造することができる。

目的化合物 (I) の適当な塩は、慣用の非毒性の塩のような医薬的に許容可能な塩であり、そしてそれらにはアルカリ金属塩 [例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等] 及びアルカリ土類金属塩 [例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等] の

エステル、バレリルオキシメチルエステル、ヒパロイルオキシメチルエステル、
1-アセトキシエチルエステル、1-プロピオニルオキシエチルエステル、ヒパ
ロイルオキシエチルエステル、2-プロピオニルオキシエチルエステル、ヘキサ
ノイルオキシメチルエステル等]、低級アルカンシルホルニル（低級）アルキルエ
ステル [例えば、2-メシルエチルエステル等] 又はモノ（又はジ若しくはトリ
）ハロ（低級）アルキルエステル [例えば、2-ヨードエチルエステル、2,2,
2-トリクロロエチルエステル等]
高級アルキルエステル [例えば、ヘプチルエステル、オクチルエステル、3,
5-ジメチルオクチルエステル、3,7-ジメチルオクチルエステル、ノニルエ
ステル、デシルエステル、ウンデシルエステル、ドデシルエステル、トリデシル
エステル、テトラデシルエス

テル、ペンタデシルエステル、ヘキサデシルエステル、ヘプタデシルエステル、
オクタデシルエステル、ノナデシルエステル、アダマンチルエステル等]；
低級アルケニルエステル [例えば、(C₂~C₆) アルケニルエステル（例えば
、ビニルエステル、アリルエステル等）]；
低級アルキニルエステル [例えば、(C₂~C₆) アルキニルエステル（例えば
、エチニルエステル、プロピニルエステル等）]；

1個又はそれより多い適当な置換基を有することができるアル（低級）アルキ
ルエステル [例えば、1から4個の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロ
キシ、低級アルキル、フェニル又はハロ（低級）アルキルを有することができる
フェニル（低級）アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル、4-メトキシ
ベンジルエステル、4-クロロベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル
、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メ
トキシフェニル）メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-
ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルベンジルエステル、4-トリフルオロメ
チルベンジルエステル等）]；

1個又はそれより多い適当な置換基を有することができるアリールエステル [
例えば、1から4個の低級アルキル又はハロゲンを有することができるフェニル

ような金属塩、アンモニウム塩、有機塩基の塩 [例えば、トリメチルアミン塩、
トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N
, N-ジベンジルエチレンジアミン塩等]、有機酸の付加塩 [例えば、ギ酸塩、酢
酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ペ
ンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等]、無機酸の付加塩 [例えば、塩酸
塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等]、アミノ酸との塩 [
例えば、アルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等] 等が含まれる。

本明細書の上記及び下記の説明において、これらの種々の定義の適当な例を以
下のとおり詳細に説明する：
用語「低級」は、他に示されない限り、1から6個の炭素原子を意味するよう
に意図されている。

用語「高級」は、他に規定されない限り、7から20個の炭素原子を有する基を
意図するように使用される。
用語「1個又はそれより多い適当な置換基」中の「1個又はそれより多い」の
好ましい数は1から3であることができる。

適当な「低級アルキル」は、メチル、エチル、イソプロピル、ブ

ロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペン
チル、ヘキシル、イソヘキシル等のような直鎖又は分枝鎖のものであることがで
きる。

適当な「保護されたカルボキシ」は、エステル化したカルボキシ基等のような
慣用の保護基で保護されたカルボキシであることができ、そして上記のエステル
化したカルボキシ基中のエステル部分の具体的な例は、適当な置換基を有するこ
とができる低級アルキルエステル [例えば、メチルエステル、エチルエステル、
プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステ
ル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、イソペンチルエステル、ヘキシ
ルエステル、イソヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル等]、
例えば、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル [例えば、アセトキ
シメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチル

エステル(例えば、フェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、4-tert-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル等)、インダニルエステル等];

低級アルキルを有することができるシクロアルキルオキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル[例えば、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチルエステル、シクロヘプチルオキシカルボニルオキシメチルエステル、シクロヘプチルオキシカルボニルオキシメチルエステル、1-メチルシクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチルエステル、1-(又は2-)-[シクロペンチルオキシカルボニルオキシ]エチルエステル、1-(又は2-)-[シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ]エチルエステル、1-(又は2-)-[シクロヘプチルオキシカルボニルオキシ]エチルエステル等]等];

(5- (低級) アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル) (低級) アルキルエステル[例えば、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、1-(又は2-)(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステル、1-(又は2-)(5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステル、1-(又は2-)(5-プロピル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステル等];

そして好ましいものは、低級アルキルエステル、アル(低級)アルキルエステル、1個又はそれより多い適当な置換基を有することができるアリールエステル、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル又は低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステルであることができ、そして更に好ましいものはメチルエステル、エチルエステル、ブチルエステル、ペンチルエステル、イソペンチルエステル、イソヘキシルエステル、フェネチルエステル(例えば、フェニルエステル、インダニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、4-tert-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル等)、インダニルエステル等];

適当な「シクロ(低級)アルキレン」はシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等であることができ、そして最も好ましいものはシクロプロピレンであることができる。

適当な「アリーレン」はフェニレン、ナフチレン、アンスリレン等であることができ、そして好ましいものは1,2-フェニレン、1,3-フェニレン及び1,

ルエステル、フェニルエステル、インダニルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル又は1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルエステルであることができる。

適当な「低級アルカニル-イリデン」はメチン、1-エタニル-2-イリデン、1-プロパニル-3-イリデン、2-メチル-1-プロパニル-3-イリデン、7-ペンタニル-5-イリデン、1-ヘキサニル-6-イリデン等のような直鎖又は分枝鎖のものを含むことができる。

適当な「低級アルキレン」はメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルプロピレン等のような直鎖又は分枝鎖のものを含むことができ、そして好ましいものは(C₁~C₄)-アルキレンであることができ、そして更に好ましいものはエチレン及びプロピレンであることができる。

適当な「低級アルケニレン」は、ビニレン、1又は2-プロペニレン、1又は2又は3-ブテニレン、1又は2又は3-ペンテニレン、1又は2又は3-ヘキセニレン、1又は2-メチルビニレン、1又は2-エチルビニレン、1又は2又は3-メチルプロペニレン、1又は2又は3-エチルプロペニレン、1又は2又は3又は4-メチル-1又は2-ブテニレン等のような2から6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のものを含むことができ、そして好ましいものは(C₂~C₄)アルケニレンであることができ、そして更に好ましいものはビニレン、1-プロペニレン、1-メチルビニレン及び2-メチルビニレンであることができる。

適当な「シクロ(低級)アルキレン」はシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等であることができ、そして最も好ましいものはシクロ(低級)アルキレンであることができ、そして最も好ましいものはシクロプロピレンであることができる。

適当な「アリーレン」はフェニレン、ナフチレン、アンスリレン等であることができ、そして好ましいものは1,2-フェニレン、1,3-フェニレン及び1,

等のような複素環式アシル等。

上記した用語「複素環式カルボニル」、「複素環式（低級）アルキル」、「複素環式（低級）アルケノイル」及び「複素環式グリオキシロイル」中の適当な「複素環式部分」並びに「複素環式基」は、酸素、硫黄、窒素原子等のような少量のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和単環又は多環複素環式基を意味し、そして好ましい複素環式基は

1 から 4 個の窒素原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1,2,4-トリミアゾリル、1H-1,2,3-トリミアゾリル、2H-1,2,3-トリミアゾリル等）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等）等；

1 から 4 個の窒素原子を含有する飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル等；

1 から 4 個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、例えば、インドリル、インゾンドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、ジヒドロキノリル、インキノリル、インダゾリル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、ベンゾトリミアゾリル等；

1 から 2 個の窒素原子と 1 から 3 個の窒素原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル等）等；

1 から 2 個の窒素原子と 1 から 3 個の窒素原子を含有する飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、モルホリニル、シドニル等；

1 から 2 個の窒素原子と 1 から 3 個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル等；

1 から 2 個の硫黄原子と 1 から 3 個の窒素原子を含有する不飽和

3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル等）、ジヒドロチアジニル等；

1 から 2 個の硫黄原子と 1 から 3 個の窒素原子を含有する飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、チアゾリジニル等；

1 から 2 個の硫黄原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、チエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロチオニル等；

1 から 2 個の硫黄原子と 1 から 3 個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等；

1 個の窒素原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、フリル等；

1 個の硫黄原子と 1 から 2 個の硫黄原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員（更に好ましくは 5 又は 6 員）複素単環式基、例えば、ジヒドロオキサチエニル等；

1 から 2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾジチエニル等；

1 個の硫黄原子と 1 から 2 個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環式基、例えば、ベンズオキサチエニル等；等

のような複素環式基であることができる。

上記したアシル部分は、

低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル等）；

低級アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等）；

低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ、エチルチオ等）；

低級アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ等）；

シクロ（低級）アルキル [例えば、シクロ ($C_3 \sim C_6$) アルキル（例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル等）]；

低級アルケニル〔例えば、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル（例えば、ビニル、1-ブロペンニル、アリル、1-メチルアリル、1又は2又は3-ブテニル、1又は2又は3又は4-ペンテニル、1又は2又は3又は4又は5-ヘキセニル等）〕；
低級アルキニル〔例えば、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-メチルプロパルギル、1-エチルプロパルギル、1又は2又は3-ブチニル、1又は2又は3又は4-ペンチニル、1又は2又は3又は4又は5-ヘキシニル等）〕；

モノ（又はジ又はトリ）ハロ（低級）アルキル（例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブromoメチル、ジブromoメチル

ル、トリブromoメチル、1又は2-フルオロエチル、1又は2-ブromoエチル、1又は2-クロロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル等）；

ハロゲン（例えば、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素）；

カルボキシ；上記したような保護カルボキシ；ヒドロキシ；

上記したような保護ヒドロキシ；

アリール（例えば、フェニル、ナフチル等）；

上記したような複素環式基〔例えば、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子を含有する不飽和3～8員（更に好ましくは5又は6員）複素単環式基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル等）〕、

1から4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員（更に好ましくは5又は6員）複素単環式基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル等）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等）等（該複素単環式基は低級アルキル（例えば、

シクロ（低級）アルケニル〔例えば、シクロ $(C_3 \sim C_6)$ アルケニル（例えば、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等）〕；

ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；アミノ；上記したようなアミノ保護基；ヒドロキシ；以下で述べるような保護ヒドロキシ；シアノ；ニトロ；カルボキシ；上記したような保護カルボキシ；スルホ；スルファモイル；イミノ；オキシ；

アミノ（低級）アルキル（例えば、アミノメチル、アミノエチル等）；カルバモイルオキシ；ヒドロキシ（低級）アルキル（例えば、ヒドロキシメチル、1又は2-ヒドロキシエチル、1又は2又は3-ヒドロキシプロピル等）、等

のような1から10個の、同一又は異なる、適当な置換基を有することができる。

適当な「保護ヒドロキシ」は上記したようなアシル、1個又はそれより多い適当な置換基を有することができるフェニル（低級）アルキル（例えば、ベンジル、4-メトキシベンジル、トリチル等）、トリ置換シリル（例えば、トリ（低級）アルキルシリル（例えば、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル等））、テトラヒドロピラニル等を含むことができる。

「アミノ保護基」の更に好ましい例は低級アルコキシカルボニル又はアル（低級）アルコキシカルボニルであることができ、そして最も好ましいものはt-ブトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニルであることができる。

用語「1個又はそれより多い適当な置換基を有することができる低級アルキル」中の適当な「低級アルキレン」は上記で例示したものを言うことができる。

用語「1個又はそれより多い適当な置換基を有することができる低級アルキレン」中の「適当な置換基」の適当な例は、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル等）；
低級アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）；

メチル、エチル、プロピル等)、低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)等のような1個又はそれより多い同一又は異なる適当な置換基を付することができる)；

フェニル(低級)アルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル等)のようなアル(低級)アルキル；

1個又はそれより多い(好ましくは1から4個の)低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、ハロ(低級)アルキル、低級アルキレンジ

オキシ等を有するアル(低級)アルキルのような1個又はそれより多い適当な置換基を有するアル(低級)アルキル；

カルボキシ(低級)アルキル；保護カルボキシ(低級)アルキル；ニトロ；アミノ；

保護アミノ、即ち上記の「アミノ保護基」で保護されたアミノ、好ましくは、アシル部分が上記の「アシル」であることができるアシルアミノ、例えば、1個又はそれより多い適当な置換基を有することができる低級又は高級アルカノイルアミノ(例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、2-メチルプロパノイルアミノ、ペンタノイルアミノ、2,2-ジメチルプロパノイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、ヘプタノイルアミノ、オクタノイルアミノ、ノナノイルアミノ、デカノイルアミノ、ウンデカノイルアミノ、ドデカノイルアミノ、トリデカノイルアミノ、テトラデカノイルアミノ、ペンタデカノイルアミノ、ヘキサデカノイルアミノ、ヘプタデカノイルアミノ、オクタデカノイルアミノ、ノナデカノイルアミノ、イコサノイルアミノ等)、シクロ(低級)アルキルカルボニルアミノ[例えば、シクロ(C₃~C₆)アルキルカルボニルアミノ(例えば、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等)]、低級又は高級アルコキシカルボニルアミノ(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-ブトキシカルボニルアミノ、ペンチルオキシカルボニルアミノ、ヘプチルオキシカルボニルアミノ等)、低級アルコキシ(低級)アルカノイルアミノ(例えば、メ

トキシアセチルアミノ、2-又は3-メトキシプロピオニルアミノ、エトキシアセチルアミノ、2-又は3-エトキシプロピオニルアミノ等)、低級アルキニルカルボニルアミノ

[例えば、(C₁~C₆)アルキニルカルボニルアミノ(例えば、プロパルギルカルボニルアミノ、1-メチルプロパルギルカルボニルアミノ、1-又は2-又は3-ブチニルカルボニルアミノ等)]、低級又は高級アルキルカルボニルアミノ(例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、n-ブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ、1-ペンチルカルボニルアミノ、n-ペンチルカルボニルアミノ、neo-ペンチルカルボニルアミノ、ヘキシルカルボニルアミノ等)、低級又は高級アルコキシカルボニルアミノ(例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ等)

のような脂肪族アシルアミノ、

1個又はそれより多い(好ましくは1から3個の)適当な置換基を有することができるアロイルアミノ(例えば、ベンゾイルアミノ、トルオイルアミノ、ナフトイルアミノ、2-又は3-又は4-ヒドロキシベンゾイルアミノ、2-又は3-又は4-メトキシベンゾイルアミノ、2-又は3-又は4-クロロベンゾイルアミノ、2-又は3-又は4-トリフルオロベンゾイルアミノ、フェニルベンゾイルアミノ等)、

アル(低級)アルカノイルアミノ[例えば、フェニル(C₁~C₆)アルカノイルアミノ(例えば、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロパノイルアミノ、フェニルブタノイルアミノ、フェニルイソブタノイルアミノ、フェニルペンタノイルアミノ、フェニルヘキサノイルアミノ等)、ナフチル(低級)アルカノイルアミノ(例えば、ナフチルアセチルアミノ、ナフチルプロパノイルアミノ、ナフチルブタノイルアミノ等)]、

アル(低級)アルケノイルアミノ[例えば、フェニル(C₃~C₆)アルケノイルアミノ(例えば、フェニルプロペノイルアミノ、フェ

フェニルスルホニルエチル、p-トリルスルホニルメチル、p-トリルスルホニルエチル等)；

低級アルキルスルホニル (低級) アルキル (例えば、メチルスルホニルメチル、エチルスルホニルメチル、プロピルスルホニルメチル等)；

1個又はそれより多い適当な置換基を有することができ、そしてアシル部分が上記の「アシル」であることができるアシルアミノ (低級) アルキル [例えば、アリールスルホニルアミノ (低級) アルキル (例えば、フェニルスルホニルアミノメチル、フェニルスルホニルアミノエチル、p-トリルスルホニルアミノメチル、p-トリルスルホニルエチル等)、低級アルキルスルホニルアミノ (低級) アルキル (例えば、メチルスルホニルアミノメチル、エチルスルホニルアミノメチル、プロピルスルホニルアミノメチル、ブチルスルホニルアミノメチル、t-ブチルスルホニルアミノメチル、ペンチルスルホニルアミノエチル等)、1個又はそれより多い適当な置換基を有することができる低級アルカノイルアミノ (低級) アルキル (例えば、アセチルアミノメチル、アセチルアミノエチル、トリフロアセチルアミノメチル、トリフルオロアセチルアミノエチル等)、アロイルアミノ (低級) アルキル (例えば、ベンゾイルアミノメチル、ベンゾイルアミノエチル、ナフトイルアミノメチル等)等]；

低級アルキルカルボニル (低級) アルキル (例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチル、プロピルカルボニルメチル等)；

アロイル (低級) アルキル (例えば、ベンゾイルメチル、ナフト

イルメチル、トルオイルメチル、アニソイルメチル等)；

上記で例示したような複素環式基を有する (低級) アルキルのような複素環式 (低級) アルキル [例えば、1から4個の窒素原子を含有する不飽和複素環式基を有する ($C_1 \sim C_6$) アルキル (例えば、インドリルエチル、イソインドリルエチル、インドリルメチル、インドリジニルエチル、ペンズイミダゾリルメチル、キノリルエチル、ジヒドロキノリルメチル、イソキノリルエチル、インダゾリルエチル、キノキサリニルエチル、ジヒドロキノキサリニルメチル、ベンゾトリアゾリルエチル等)]；

ニルブテイルアミノ、フェニルメタクロイルアミノ、フェニルペンテノイルアミノ、フェニルヘキセノイルアミノ等)、ナフチル ($C_5 \sim C_6$) アルケノイルアミノ (例えば、ナフチルプロペノイルアミノ、ナフチルブテノイルアミノ等)等]、

アル (低級) アルコキシカルボニルアミノ [例えば、フェニル($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニルアミノ (例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ、フェニルオキシカルボニルアミノ等)等]、

アリーロオキシカルボニルアミノ (例えば、フェノキシカルボニルアミノ、ナフチルオキシカルボニルアミノ等)、

アリーロオキシ (低級) アルカノイルアミノ (例えば、フェノキシアセチルアミノ、フェノキシプロピオニルアミノ等)、

アリーロカルバモイルアミノ (例えば、フェニルカルバモイルアミノ等)、アリーロカルバモイルアミノ (例えば、フェニルチオカルバモイルアミノ等)、アリーログリオキシロイルアミノ (例えば、フェニルグリオキシロイルアミノ等)、ナフチルグリオキシロイルアミノ等)、

アリーロスルホニルアミノ (例えば、フェニルスルホニルアミノ、p-トリルスルホニルアミノ等)等；

ジ (低級) アルキルアミノ (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジソプロピルアミノ、エチルメチルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、エチルメチルアミノ、エチルプロピルアミノ等)；

ヒドロキシ (低級) アルキル；保護ヒドロキシ(低級)アルキル；上記したようなアシル；シアノ；メルカプトオキソ；

低級アルキルチオ (低級) アルキル (例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、ブチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル等)；

アリーロチオ (低級) アルキル (例えば、フェニルチオメチル、

フェニルチオエチル等)；

アリーロスルホニル (低級) アルキル (例えば、フェニルスルホニルメチル、

であり、そして更に好ましいものは

R^1 がビペリジル、アミノ保護基を有するビペリジル、テトラヒドロピリジル、アミノ保護基を有するテトラヒドロピリジル、アゼチジニル、アミノ保護基を有するアゼチジニル、テトラヒドロイソキノリル又はアミノ保護基を有するテトラヒドロイソキノリルであり、

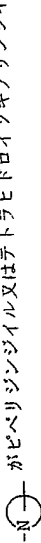
R^2 がカルボキシ又は保護されたカルボキシであり、

A^1 が低級アルケニレンであり、

A^2 が低級アルキレン、或いは、

低級アルキル、低級アルキニル、アリール、1又は2個の低級アルコキシを有することができるアル（低級）アルキル、3個のハロゲン有することができる低級アルカノイルアミノ、1個のトリハロ（低級）アルキル有することができるアロイルアミノ、1個の低級アルキル有することができる1から2個の酸素原子を含む5又は6員複素単環式基、1から4個の酸素原子を含む5又は6員複素単環式基、低級アルコキシ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、アル（低級）アルコキシ（低級）アルキル及び3個のハロゲンを有することができる低級アルカノイルアミノ（低級）アルキルからなる群から選択される1個の適当な置換基を有する低級アルキレン、或いは、

フェニレンであり、



ルであり、そして

mが整数1である、

上記化合物（I-A）であり、そして更に好ましいものは

R^1 がビペリジル又はテトラヒドロピリジルであり、

R^2 がカルボキシ又は保護されたカルボキシであり、

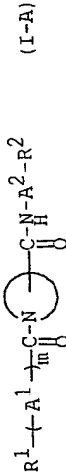
A^1 が低級アルケニレンであり、

A^2 が低級アルキレン、或いは、低級アルキル、低級アルキニル、フェニル、

チルアミノメチルであることができる。

上記で説明した化合物（I）において、好ましいものは次の化合物（I-A）

:



(式中、

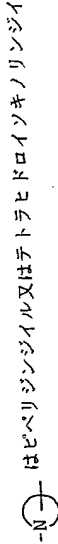
R^1 はビペリジル、アミノ保護基を有するビペリジル、テトラヒドロピリジル、アミノ保護基を有するテトラヒドロピリジル、アゼチジニル、アミノ保護基を有するアゼチジニル、テトラヒドロイソキノリル又はアミノ保護基を有するテトラヒドロイソキノリルであり、

R^2 はカルボキシ又は保護されたカルボキシであり、

A^1 は低級アルケニレンであり、

A^2 は低級アルキレン、或いは、

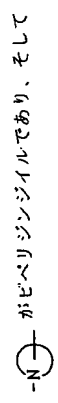
低級アルキル、低級アルキニル、アリール、1から3個の低級アルコキシを有することができるアル（低級）アルキル、1から3個のハロゲンを有することができる低級アルカノイルアミノ、1〜3個のハロ（低級）アルキル有することができるアロイルアミノ、1〜3個の低級アルキル有することができる複素環式基、低級アルコキシ（低級）アルキル、シクロ（低級）アルキル、ヒドロキシ（低級）アルキル、アル（低級）アルコキシ（低級）アルキル及び1から3個のハロゲンを有することができる低級アルカノイルアミノ（低級）アルキルからなる群から選択される1から3個の適当な置換基を有することができる低級アルキレン、或いは、アリールであり、



ルであり、そして

mは整数1である)

1又は2個の低級アルコキシを有することができるフェニル（低級）アルキル、低級アルカノイルアミノ、1個のトリ-ハロ（低級）アルキルを有することができ、ベンゾイルアミノ、1個の低級アルキルを有するイソオキサゾリル、トリアゾリル及びフェニル（低級）アルコキシ（低級）アルキルからなる群から選択される1個の適当な置換基を有する低級アルキレンであり、



mが整数1である、

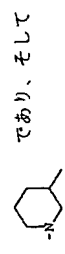
上記化合物（I-A）であり、そして最も好ましいものは

R¹が4-ピペリジル又は4-テトラヒドロピリジルであり、

R²がカルボキシ又は保護されたカルボキシであり、

A¹がビニレンであり、

A²が低級アルキレン、或いは、メチル、エチニル、フェニル、フェネチル、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、メチルを有するイソオキサゾリル、トリアゾリル、メトキシフェネチル、ジメトキシフェネチル、ベンジルオキシメチル及びトリフルオロベンゾイルアミノからなる群から選択される1個の適当な置換基を有する低級アルキレンであり、

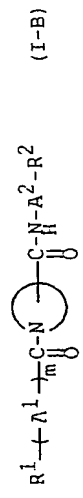


mが整数1である、

上記化合物（I-A）である。

上記で説明した化合物（I）において、もう1つの好ましいものは次の化合物

（I-B）：



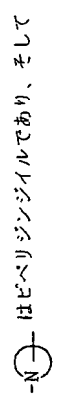
（式中、

R¹はピペリジルであり、

R²はベンチルオキシカルボニル、イソベンチルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル又はインダニルオキシカルボニルであり、

A¹は低級アルキレンであり、

A²は、低級アルキニル及び低級アルカノイルアミノからなる群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



mは整数1である）

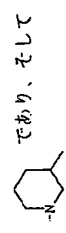
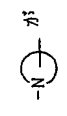
であり、そして更にもっと好ましいものは

R¹が4-ピペリジルであり、

R²がベンチルオキシカルボニル、イソベンチルオキシカルボニル、イソヘキシルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル又はインダニルオキシカルボニルであり、

A¹がエチレンであり、

A²が、エチニル及びアセチルアミノからなる群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



mが整数1である、

上記化合物（I-B）である。

上記で説明した化合物（I）において、もう1つの好ましいものは次の化合物

（I-C）：

mが整数1である、

上記化合物 (I-C) であり、そして最も好ましいものは

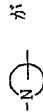
R^1 が4-ピペリジルであり、

R^2 がカルボキシであり、

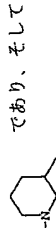
A^1 が低級アルキレンであり、

A^2 が、メチルを有するイソオキサゾリル、トリフルオロベンゾイルアミノ、

ベンゾイルアミノメチル及びトリフルオロアセチルアミノメチルからなる群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



が



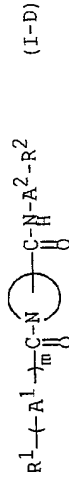
であり、そして

mが整数1である、

上記化合物 (I-C) である。

上記で説明した化合物 (I) において、もう1つの好ましいものは次の化合物

(I-D) :



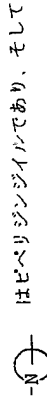
(式中、

R^1 はテトラヒドロピリジル又はアミノ保護基を有するテトラヒドロピリジルであり、

R^2 はカルボキシ又は保護されたカルボキシであり、

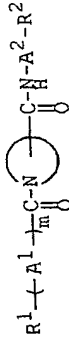
A^1 は低級アルキレンであり、

A^2 は、低級アルキニル及び1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子を含有し低級アルキルを有する5又は6員複素単環式基からなる群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



はピペリジンジイルであり、そして

(I-C)



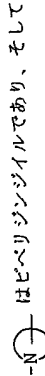
(式中、

R^1 はピペリジル又はアミノ保護基を有するピペリジルであり、

R^2 はカルボキシ又は保護されたカルボキシであり、

A^1 は低級アルキレンであり、

A^2 は、1から2個の酸素原子と1から3個の窒素原子を含有し低級アルキルを有する5又は6員複素単環式基、フェニル (低級) アルコキシ (低級) アルキル、ヒドロキシ (低級) アルキル、低級アルコキシ (低級) アルキル、シクロ (低級) アルキル、ベンゾイルアミノ (低級) アルキル、低級アルカノイルアミノ (低級) アルキル、トリ-ハロ (低級) アルカノイルアミノ、トリ-ハロ (低級) アルキル、トリ-ハロ (低級) アルカノイルアミノ、トリ-ハロ (低級) アルキルを有するベンゾイルアミノ及びトリ-ハロ (低級) アルカノイルアミノ (低級) アルキルからなる群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレン、或いは、アリーレンであり、



はピペリジンジイルであり、そして

mは整数1である)

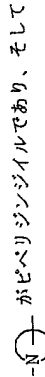
であり、そして更に好ましいものは

R^1 がピペリジルであり、

R^2 がカルボキシであり、

A^1 が低級アルキレンであり、

A^2 が、低級アルキルを有するイソオキサゾリル、トリ-ハロ (低級) アルキルベンゾイルアミノ、ベンゾイルアミノ (低級) アルキル、トリ-ハロ (低級) アルカノイルアミノ (低級) アルキルからなる群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



がピペリジンジイルであり、そして

mは整数1である)

であり、そして更に好ましいものは

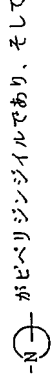
R' がテトラヒドロピリジルであり、

R' がカルボキシであり、

A' が低級アルキレンであり、

A' が、低級アルキニル及び低級アルキルを有するイソオキサゾリルからなる

群から選択される1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



mが整数1である、

上記化合物(1-D)であり、そして最も好ましいものは

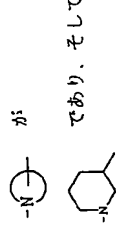
R' が4-テトラヒドロピリジルであり、

R' がカルボキシであり、

A' が低級アルキレンであり、

A' が、エチニル及びメチルを有するイソオキサゾリルからなる群から選択さ

れる1個の置換基を有する低級アルキレンであり、



mが整数1である、

上記化合物(1-D)である。

本発明の目的化合物(1)を製造する方法を以下で詳細に説明する。

方法1

目的化合物(1)又はその塩は、化合物(II)若しくはそのカルボキシ基の反

応性誘導体又はその塩を、化合物(III)若しくはそのアミノ基の反応性誘導体

又はその塩と反応させることによって製造することができる。

化合物(III)のカルボキシ基の適当な反応性誘導体は酸ハライド、

酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等を含むことができる。反応性誘導体

の適当な例は酸クロリド；酸アジド；置換リン酸〔例えば、ジアルキルリン酸、

フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等〕

、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸〔例えば、メタン

スルホン酸等〕、脂肪族カルボン酸〔例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ

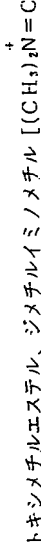
酪酸、ピバル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、2-エチル酪酸、トリクロロ酢

酸等〕又は芳香族カルボン酸〔例えば、安息香酸等〕のような酸との混合酸無水

物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール

、トリアゾール、テトラゾール又は1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール

との活性化アミド；又は活性化エステル〔例えば、シアノメチルエステル、メ



-] エステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエ

ステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペ

ンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニル

エステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレ

シルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ビリジ

ルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等〕、若しくはN

-ヒドロキシ化合物〔例えば、N,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロ

キシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ

フタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等〕とのエステル等

であることができる。これらの反応性誘導体は、使用される化合物(II)の種類

に従って上記から任意に選択することができる。

化合物(II)の適当な塩及びその反応性誘導体は化合物(1)に

関して例示したものを参照することができる。

化合物(III)のアミノ基が反応性の適当な誘導体は、化合物(III)とアルデ

ヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって形成されるシッフ塩

基タイプのイミノ又はそのエナミン型互変異性体；化合物(III)とシリル化

チル、オキシ塩化リン、塩化メタンスルホニル等との反応で製造される所謂ビルスマイヤー (Vilsmeier) 試薬; 等の存在下で実施される。

反応は、無機又は有機塩基、例えばアルカリ金属カーボネート、アルカリ金属ヒカーボネート トリ (低級) アルキルアミン、ピリジン、N-(低級) アルキルモルホリン、N,N-ジ (低級) アルキルベンジルアミン等の存在下で実施することもできる。

反応温度は決定的でなく、そして反応は通常冷却～加温下で実施される。

方法 2

目的化合物 (I) 又はその塩は、化合物 (IV) 若しくはそのカルボキシ基の反応性誘導体又はその塩を化合物 (V) 若しくはそのアミノ基の反応性誘導体又はその塩と反応させることによって製造することができる。

この反応は、上記で述べた方法 1 と同様な方法で実施することができるので、この反応の反応態様及び反応条件 [例えば、反応性誘導体、溶媒、反応温度等] は方法 1 で説明したものを参照すること

ができる。

方法 3

目的化合物 (Ib) 又はその塩は、化合物 (Ia) 又はその塩をアミノ保護基の脱離反応に付して製造することができる。

この反応は加水分解、還元等のような慣用の方法に従って実施される。

加水分解は好ましくは塩基又はルイス酸を含む酸の存在下で実施される。

適当な塩基は無機塩基及び有機塩基、例えばアルカリ金属 [例えば、ナトリウム、カリウム等]、アルカリ土類金属 [例えば、マグネシウム、カルシウム等]、その水酸化物又は炭酸塩若しくは重炭酸塩、トリアルキルアミン [例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等]、ピコリン、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデケ-7-エン等を含むことができる。

適当な酸は有機酸 [例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロ酢酸、トリフルオロ酢酸等] 及び無機酸 [例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、

物、例えばビス (トリメチルシリル) アセタミド、モノ (トリメチルシリル) アセタミド、ビス (トリメチルシリル) ウレア等との反応によって形成されるシリル誘導体; 化合物 (III) と三塩化リン又はホスゲンとの反応によって形成される誘導体、等を含むことができる。

化合物 (III) 及びその反応性誘導体の適当な塩は化合物 (I) に例示したものを参照することができる。

反応は通常慣用の溶媒、例えば、水、アルコール [例えば、メタノール、エタノール等]、アセトン、ジオキササン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン又は反応に悪い影響を与えない他の任意の有機溶媒中で実施される。これらの慣用の溶媒は水と混合して使用することもできる。

この反応において、化合物 (II) が逆離酸の形態又はその塩の形態で使用されるとき、反応は好ましくは慣用の縮合剤、例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド; N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド; N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド; N,N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン; エトキシアセチレン; 1

-アルコキシ-1-クロエチレン; トリアルキルホスファイト; エチルポリホスフェート; イソプロピルポリホスファート; オキシ塩化リン(塩化ホスホリル); 三塩化リン; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; 低級アルキルハロホルメート [例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等]; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩; 2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウム水酸化物分子内塩; 1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール; N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメ

臭化水素等)を含むことができる。

トリハロ酢酸【例えば、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等】等のようなルイス塩を使用する上記脱離は、好ましくは陽イオン捕獲剤（例えば、アニソール、フェノール等）の存在下で実施される。

この反応は通常、水、アルコール【例えば、メタノール、エタノール等】、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物のような溶媒又は反応に悪い影響を与えない他の任意の溶媒中で実施される。液体の塩基又は酸も溶媒として使用することができる。

反応温度は決定的でなく、そして反応は通常冷却～加温下で実施される。

脱離反応に適応できる還元方法は化学的還元及び接触的還元を含むことができる。

化学的還元を使用される適当な還元剤は金属【例えば、銅、亜鉛、鉄等】又は金属化合物【例えば、塩化クロム、酢酸クロム等】及び有機若しくは無機酸【例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等】を組み合わせたものである。

接触的還元を使用される適当な触媒は、白金触媒【例えば、白金板、海綿白金、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金ワイヤ等】、パラジウム触媒【例えば、海綿パラジウム、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭素、コロイドパラジウム、パラジウムバリウム、硫酸塩、パラジウム炭酸バリウム等】、ニッケル触媒【例えば、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等】、コバルト触媒【例えば、還元コバルト、ラネーコバルト等】、鉄触媒【例えば、還元鉄、ラネー鉄等】、銅触媒【例えば、還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等】等のような慣用のものである。

還元は通常、水、メタノール、エタノール、プロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド又はそれらの混合物のような反応に悪い影響を与えない慣用の溶媒中で実施される。更に、化学的還元を使用される上記酸が液体である場合、これらの酸を溶媒として使用することもできる。更に、接触的還元を使用される適当な溶媒は上記溶媒や、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の

ような他の慣用の溶媒又はそれらの混合物であることができる。

この還元反応温度は決定的でなく、そして反応は通常冷却～加温下で実施される。

本発明は、R²の保護されたカルボキシがカルボキシに変換されている場合を発明の範囲内に含む。

方法4

目的化合物(1d)又はその塩は、化合物(1c)又はその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことによって製造することができる。

この反応は上記で述べた方法3の反応と同様な方法で実施することができるので、この反応の反応態様及び反応条件【例えば、塩基、酸、触媒、溶媒、反応温度等】は方法3で説明したものを参照すべきである。

方法5

目的化合物(1f)又はその塩は、化合物(1e)又はその塩をカルボキシの保護反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、実施例に記載したような慣用の方法又はそれと同様な方法に従って実施することができる。

出発化合物(1v)の製造方法は以下で詳細に説明する。

方法A

目的化合物(VII)又はその塩は、化合物(II)若しくはそのカルボキシ基の反応性誘導体又はその塩を化合物(VI)若しくはそのアミノ基の反応性誘導体又はその塩と反応させることによって製造することができる。

この反応は上記で述べた方法1と同様な方法で実施することができるので、この反応の反応態様及び反応条件【例えば、反応性誘導体、溶媒、反応温度等】は方法1で説明したものを参照すべきである。

方法B

目的化合物(IV)又はその塩は、化合物(VII)又はその塩をカルボキシ保

器によるエアゾールを含む通気法によって適用することが好ましい。

目的化合物(1)の治療的有効量の投与量は治療すべき個々の各患者の年齢及び状態によって変動しそして更にはそれらに依存するが、ヒト又は動物の上記のような疾病の予防及び/又は治療では、筋脈内投与の場合にはヒト又は動物の体重kg当たり0.001~100mgの目的化合物(1)の1日投与量、筋肉内投与の場合にはヒト又は動物の体重kg当たり0.001~100mgの目的化合物(1)の1日投与量、経口投与の場合にはヒト又は動物の体重kg当たり0.001~200mgの目的化合物(1)の1日投与量が一般的に投与される。

以下の調製例及び実施例は、本発明を更に詳細に説明する目的で示す。

調製例1

3-アジド-2(S)-アミノプロピオン酸エチル塩酸塩(0.3g)のジクロロメタン(3ml)溶液にトリエチルアミン(0.47ml)及び塩化ベンゾイル(0.2ml)を攪拌して0℃で加えた。周囲温度で2時間攪拌した後、混合物を水中に注ぎ、そしてジクロロメタンで抽出した。抽出物を水、飽和NaHCO₃水、水及び食塩水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で留去した。残液をジエチルエーテルから再結晶して、3-アジド-2(S)-(ベンゾイルアミノ)プロピオン酸エチル(0.35g)を得た。

融点: 56℃

IR (ヌジオール): 3260, 2090, 1730, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 1.34(3H, t, J = 7.1Hz), 3.88

(2H, qd, J = 9.0及び3.3Hz), 4.32(2H, d, J =

7.1Hz), 4.91~4.98(1H, m), 6.96~7.04(1H,

m), 7.42~7.59(3H, m), 7.81~7.86 (2H, m)

MASS (m/z): 263 (M + 1)

調製例2

3-アジド-2(S)-(ベンゾイルアミノ)プロピオン酸エチル(0.35g)と10% Pd-C (0.07g)のエタノール(4ml)中混合物を大気圧で2時間水素添加し

た。触媒をろ過して除去した後、ろ液を真空中で濃縮して、3-アミノ-2(S)-(ベンゾイルアミノ)プロピオン酸エチル(0.25g)を得た。

融点: 59℃

IR (ヌジオール): 3320, 1730, 1630 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.19(3H, t, J = 7.0Hz),

2.93~2.97(2H, m), 4.11(2H, q, J = 7.1Hz), 4.36~

4.45(1H, m), 7.44~7.56(3H, m), 7.87~7.92(2H, m),

8.59 (1H, d, J = 7.0Hz)

MASS (m/z): 237 (M + 1)

調製例3

tert-ブチルジメチルシリルクロリド(1.42g)を、ジクロロメタン(10ml)中4(S)-エチニル-2-アゼチノン(0.78g)とエチルジイソプロピルアミン(2.14ml)の混合物に室温で加えた。この反応混合物を一夜攪拌し、次いで真空中で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてn-ヘキサン-酢酸エチル(9:1)で溶出し精製して、1-tert-ブチルジメチルシリル-4(S)-エチニル-2-アゼチノン(1.4g)を無色油状物として得た。

IR (ヌジオール): 3280, 1730 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0.28(3H, s), 0.29(3H, s),

0.98(9H, s), 2.45(1H, d, J = 2.0Hz), 3.10 (3H, dd,

J = 3.0及び15.1Hz), 3.40(3H, dd, J = 5.7及び15.1Hz),

4.10~4.15 (1H, m)

MASS (m/z): 210 (M + 1)

調製例4

フェニルイソシアネート(0.93ml)のベンゼン(5ml)溶液を、ベンゼン(10ml)中の1-tert-ブチルジメチルシリル-4(S)-エチニル-2-アゼチノン(1.0g)、ニトロエタン(0.35ml)及びベンゼン(5ml)中のトリエチルアミン(0.1ml)の混合物に室温で加えた。この反応混合物を8時間還流し、次いで真空中で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてn-ヘキ

チルで抽出し、飽和NaHCO₃水、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてCHCl₃-MeOH (99:1)で溶出し精製して、(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチルを無色油状物として得た (4.46 g)。

IR (フィルム) : 3450, 2940, 2860, 1725, 1680, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.27(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26

~1.46 (2H, m), 1.46(9H, s), 1.52~1.82(8H,

m), 2.02~2.14(1H, m), 2.21~2.36(1H, m),

2.44~2.56(1H, m), 2.69~2.83(2H, m),

3.02~3.10(1H, m), 4.08~4.17(2H, m),

4.15(2H, q, J = 7.1 Hz), 6.27(1H, d, J =

15.1 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 6.7及び15.1 Hz)

調製例7

LtOH (0.32 g) のH₂O (20ml) 溶液を、(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル (4.46 g) のテトラヒドロフラン (20ml) - EtOH (20ml) 溶液に0℃で加えた。この反応混合物を同じ条件で3時間攪拌しそして溶媒を真空中で留去した。残渣を酢酸エチル-水に溶解しそして10% KHSO₄水で酸性とした。順次、全体を水、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で留去した。残渣をジエチルエーテルから再結晶して、(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸を白色固形物として得た (3.07 g)。

融点 : 128~129℃

IR (フィルム) : 1720, 1680, 1660 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.08~1.31(2H, m), 1.39

(9H, s), 1.65~1.70(5H, m), 1.84~1.99(1H,

m), 2.24~2.41(2H, m), 2.74~2.82(2H, m),

サン-酢酸エチル (9:1) で溶出し精製して、1-tert-ブチルジメチルシリル-4(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-2-アゼチニン (0.96 g) を無色油状物として得た。

IR (フィルム) : 3120, 1740, 1605 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.05(3H, s), 0.77(3H, s),

0.91(9H, s), 2.31(3H, s), 3.22(3H, dd, J = 3.0及び

15.3 Hz), 3.51(3H, dd, J = 5.8及び15.3 Hz), 4.66 (3H, dd,

J = 3.0及び5.8 Hz), 6.11 (1H, s)

MASS (m/z) : 267 (M + 1)

調製例5

1-tert-ブチルジメチルシリル-4(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-2-アゼチニン (0.9 g) のEtOH (10ml) 溶液をHCl (16.9ミリモル)/EtOH (4.2ml) に0℃の室温で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で留去した。残渣をジエチルエーテルから再結晶して、3(S)-3-メチル-5-イソオキサゾリル)-β-アラニンエチルエステル塩酸塩 (0.67 g) を白色固形物として得た。

IR (ヌジオール) : 3400, 2000, 1715, 1605 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.61(3H, t, J = 7.2 Hz),

2.25(3H, s), 3.03~2.98(2H, m), 4.08(2H,

d, J = 7.2 Hz), 4.80~4.88(1H, m), 6.60(1H,

s), 9.14 (2H, br)

MASS (m/z) : 199 (M 遊離 + 1)

調製例6

(R)-ニペコチン酸エチル(1.86 g)、3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル]-(E)-アクリル酸 (3.2 g) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.60 g) のジメチルホルムアミド (20ml) 中混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (2.16ml) を0℃で加えた。この反応混合物を室温で一夜攪拌し、そしてその後水中に注いだ。順次、全体を酢酸エ

3.04(1H, m), 3.32~3.46(2H, m), 3.85~
3.98(3H, m), 6.43(1H, d, J = 15.8 Hz),
6.60(1H, d, J = 5.4 Hz)及び15.8 Hz), 12.4 (1H,
s)

MASS (m/z) : 367 (M + 1)

調製例8

1-tert-ブチルジメチルシリル-4(S)-エチニル-2-アゼチニン (3.0 g)
) とトリメチルシリルアジド (15ml) の混合物を

80℃で20時間加熱した。反応混合物を室温にし、そして真空中で留去した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてn-ヘキサン-酢酸エチル= (1:1) で溶出し、精製して、1-tert-ブチルジメチルシリル-4(S)-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-アゼチニン (0.3 g, 8.3%) を淡黄色
固形物として得た。

IR (ヌジヨール) : 3180, 3050, 1710 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.35(3H, s), 0.19(3H, s),

0.85(9H, s), 3.20(1H, dd, J = 2.9及び15.5 Hz),

3.58(1H, dd, J = 5.7及び15.5 Hz), 4.86(1H, dd,

J = 2.9及び5.7 Hz), 7.75 (1H, s)

MASS (m/z) : 253 (M)

調製例9

1-tert-ブチルジメチルシリル-4(S)-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-アゼチニン (0.3 g) を6 N HCl/EtOH (10ml) に加えた。この混合物を1時間攪拌し、そしてその後、真空中で留去した。結晶性固形物をジエチルエーテルで洗浄して、3(S)-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-β-アラニンエチルエステル塩酸塩 (0.25 g, 94.4%) を白色固形物として得た。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.04(3H, t, J = 7.1 Hz), 3.11

(2H, d, J = 7.0 Hz), 4.97(1H, t, J = 7.0 Hz),

7.93 (1H, s)

MASS (m/z) : 184 (M + 1)

調製例10

ヨウ化トリメチルスルホキシニウム (1.16 g, 5.25ミリモル) の

ジメチルスルホキシド (10ml) 溶液に水酸化ナトリウム (油中60%分散液、210mg, 5.25ミリモル) を0℃以下で加え、そしてこの溶液を室温で10時間攪拌した。得られた混合物に3-(1-tert-ブチルシリル-4-ピペリジル)-(E)-アクリル酸メチルエステル (1.37 g, 5.09ミリモル) の溶液を0℃以下で滴下して加え、そしてこれを室温で1時間そして50℃で2時間攪拌した。0℃に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を停止させた。この混合物をジエチルエーテル (50ml×2) で抽出し、そして有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過しそして真、空下で留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/1) で精製して、2-(1-tert-ブチルシリル-4-ピペリジル)-(1R*,2S*)-シクロプロパノ-1-カルボン酸メチルエステルを得た。

IR (ニート) : 1730, 1690 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.70~1.00(2H, m), 1.10~1.50

(5H, m), 1.45(9H, s), 1.60~2.00(2H, m),

2.50~2.75(2H, m), 3.66(3H, s), 3.90~

4.20 (2H, m)

MASS (m/z) : 184 (M + 1-Boc)

以下の化合物 [調製例11から21] は調製例6と同様な方法に従って得られた。

調製例11

(R)-1-[3-(1-tert-ブチルシリル-4-ピペリジンカルボン-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (フィルム) : 1730, 1690, 1640, 1620, 1600 cm⁻¹

(55)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47

(9H, s), 1.66~1.78 (2H, m), 2.02~2.17 (2H,

m), 2.30 (2H, br), 2.42~2.56 (1H, br), 2.85~

3.18 (2H, br), 3.54~3.59 (2H, m), 3.84~

3.95 (2H, br), 4.07 (2H, br), 4.15 (2H, d,

J = 7.1 Hz), 6.01 (1H, br), 6.21~6.45 (1H, m),

7.28 (1H, d, J = 15.0 Hz)

調製例 1.2

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(Z)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (フィルム) : 1720, 1690, 1630, 1615 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.17~1.38 (2H, m), 1.26 (3H,

t, J = 7.2 Hz), 1.46 (9H, s), 1.65~1.77 (4H,

m), 2.04~2.11 (1H, m), 2.42~2.52 (1H, m),

2.70~3.45 (5H, m), 3.76~3.91 (1H, m),

4.04~4.60 (5H, m), 3.94~4.24 (2H, m),

5.64~5.77 (1H, m), 5.96, 6.04 (合計で 1H, d,

J = 11.6 Hz)

調製例 1.3

(S)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (フィルム) : 2910, 1850, 1720, 1680, 1650, 1600 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30

~1.63 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.69~1.88 (4H,

m), 2.03~2.14 (1H, m), 2.21~2.39 (1H, m), 2.42~

2.54 (1H, m), 2.70~2.82 (2H, m), 3.03~3.14 (1H, m),

3.35~3.54 (1H, m), 3.83~3.95 (1H, m), 4.08~4.75 (5H,

m), 6.30 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 15.2 及び

(56)

6.7 Hz)

MASS (m/z) : 395 (M + 1)

調製例 1.4

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチニル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (ニート) : 1700 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.43

(9H, s), 1.50~2.20 (4H, m), 2.20~3.20 (3H, m),

3.20~3.60 (1H, m), 3.65~4.05 (5H, m), 4.05~4.25 (3H,

m), 4.40~4.75 (1H, br), 6.20~6.45 (1H, m), 6.98 (1H,

dd, J = 15.0 及び 8.2 Hz)

MASS (m/z) : 367 (M + 1)

調製例 1.5

(R)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチニル)-(E)-2-プロテノイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (ニート) : 1690, 1650, 1620 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44

(9H, s), 1.45~1.95 (5H, m), 1.95~2.20 (1H, m),

2.35~2.75 (3H, m), 3.00~3.25 (1H, m), 3.35~4.25 (8H,

m), 6.20~6.40 (1H, m), 6.67~6.82 (1H, m)

MASS (m/z) : 381 (M + 1)

調製例 1.6

(R)-1-[2-(tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノン-6-イル)カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (ヌジオール) : 1720, 1690, 1630 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.20~1.30 (3H, m), 1.49 (9H,

m), 1.60~1.90 (3H, m), 2.05~2.20 (1H, m),

2.35~2.70 (1H, m), 2.75~2.95 (2H, m),

2.95~3.45(4H, m), 3.65(2H, t, J=5.9Hz),
4.05~4.25(2H, m), 4.58(2H, s), 7.10~
7.27 (3H, m)

MASS (m/z) : 417 (M+1)

調製例17

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-メタ
クリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

調製例18

(R)-1-[2-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル]-(1R*,2S*)
-シクロプロパン-1-イル-カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (ニート) : 1730, 1680, 1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.55~1.05(2H, m), 1.05~1.35

(7H, m), 1.46(9H, s), 1.50~1.95(4H, m),

1.95~2.35(1H, m), 2.35~3.65(6H, m),

3.90~4.35(6H, m), 4.45~4.85 (1H, m)

MASS (m/z) : 409 (M+1)

調製例19

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-メチル-
(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (ニート) : 1730, 1690, 1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25~1.60(2H, m), 1.26(3H,

t, J=7.1Hz), 1.46(9H, s), 1.60~1.80(4H,

m), 1.83(3H, s), 1.90~2.20(3H, m), 2.30~

2.55(1H, m), 2.70(2H, t, J=11.9Hz),

2.80~3.40(2H, m), 3.60~3.95(1H, m),

4.00~4.35(4H, m), 4.45~4.75(1H, m),

5.78 (1H, d, J=13.6Hz)

MASS (m/z) : 409 (M+1)

調製例20

(R)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピペリジル)-2-ブテノイ
ル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (ニート) : 1730, 1680 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.95~3.30(16H, m), 1.45(9H,

s), 3.30~4.25(8H, m), 4.50~4.80(1H, m),

6.15~6.45(1H, m), 6.75~6.90 (1H, m)

MASS (m/z) : 409 (M+1)

調製例21

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-
ピリジル)プロパノイル]-3-ピペリジンカルボン酸エチル

IR (フィルム) : 1730, 1690, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15~1.31(3H, t, J=7.0Hz),

1.46(9H, s), 1.67~1.77(3H, m), 2.04~

2.07(3H, m), 2.33~2.50(5H, m), 2.98~

3.11(2H, m), 3.36~3.51(2H, m), 3.76~

3.85(3H, m), 4.02~4.21(3H, m), 5.38 (1H,

br)

以下の化合物 [調製例22から33] は調製例1と同様な方法に従って得られ
た。

調製例22

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-
ピリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸

IR (フィルム) : 1730, 1690, 1640, 1620, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.47(9H, s), 1.78(2H, br),

2.09(1H, br), 2.29(2H, br), 2.55 (1H, br) ,

3.20(2H, br), 3.54~3.60(2H, m), 3.95(2H,

br), 4.07~4.11(2H, m), 6.01 (1H, br) ,

6.28(1H, br), 7.28 (1H, d, J =15.0Hz)

調製例2.3

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(Z)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸

調製例2.4

(S)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸

IR (ヌジヨール) : 1705, 1680, 1660 cm^{-1}
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.08~1.31(2H, m), 1.39(9H, s), 1.39~1.74(6H, m), 1.89~2.01(1H, m), 2.24~2.44(1H, m), 2.70~2.89(2H, m), 2.97~3.12(1H, m), 3.29~3.48(1H, m), 3.80~4.01, 4.36~4.49(合計で 4H, m), 6.43(1H, d, J =15.5Hz), 6.60(1H, dd, J =15.5及び5.5Hz), 12.39 (1H, br)
MASS (m/z) : 367 (M + 1)

調製例2.5

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチニル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸

IR (ニート) : 1700 cm^{-1}
NMR (CDCl₃, δ) : 1.43(9H, s), 1.45~2.20(3H, m), 2.20~2.85(3H, m), 2.85~3.50(2H, m), 3.60~4.20(6H, m), 5.40~6.10(1H, br), 6.20~6.50(1H, m), 6.80~7.10 (1H, m)

調製例2.6

(R)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチニル)-(E)-2-ブチノイル]-3-ピペリジンカルボン酸

IR (ニート) : 1710, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.44(9H, s), 1.45~2.20(3H, m), 2.40~2.80(4H, m), 2.90~3.95(8H, m),

4.03(2H, t, J =8.5Hz), 6.15~6.50(1H, m), 6.70~6.84 (1H, m)

MASS (m/z) : 353 (M + 1)

調製例2.7

(R)-1-[2-(tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸

NMR (CDCl₃, δ) : 1.35~1.90(5H, m), 1.49(9H, s), 2.00~2.25(1H, m), 2.35~2.70(1H, m), 2.84(2H, t, J =5.8Hz), 2.95~3.40(2H, m), 3.65(2H, t, J =5.8Hz), 4.58(2H, s), 5.10~5.80(1H, br), 7.00~7.25(3H, m)

MASS (m/z) : 389 (M + 1)

調製例2.8

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-メタクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15~1.45(2H, m), 1.46(9H, s), 1.50~1.95(6H, m), 1.86(3H, d, J =2.2Hz), 2.00~2.10(1H, m), 2.30~2.65(2H, m), 2.65~2.95(2H, m), 2.95~3.35(2H, m), 3.80~4.25(3H, m), 4.90~5.80(1H, br), 5.34 (1H, d, J =7.7Hz)

MASS (m/z) : 281 (M + 1-Boc)

調製例2.9

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(1R*,2S*)-シクロプロパン-1-カルボン酸

IR (ニート) : 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 0.75~1.00(2H, m), 1.15~1.60

(5H, m), 1.46(9H, s), 1.60~1.80(2H, m),

2.50~2.75(2H, m), 3.90~4.25 (2H, m)

MASS (m/z) : 170 (M +1-Boc)

調製例30

(R)-1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(1R*,2S*)

-シクロプロパン-1-イル-カルボニル-3-ピペリジンカルボン酸

IR (ニート) : 1670 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.60~2.35(11H, m), 1.45(9H,

s), 2.35~4.25(10H, m), 6.15~7.20 (1H, br)

MASS (m/z) : 381 (M +1)

調製例31

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-メチル-

(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸

IR (ニート) : 1730, 1690 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25~1.60(2H, m), 1.46(9H,

s), 1.60~1.95(4H, m), 1.83 (3H, s), 1.95~

2.20(2H, m), 2.35~2.60(1H, m), 2.60~

2.80(2H, m), 2.90~3.25(2H, m), 3.25~

3.55(1H, m), 3.65~4.35(3H, m), 4.40~

4.65(1H, m), 5.78(1H, d, J =13.9Hz),

5.85~6.70 (1H, br)

MASS (m/z) : 381 (M +1)

調製例32

(R)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピペリジル)-2-ブテノイ

ル]-3-ピペリジンカルボン酸

NMR (CDCl₃, δ) : 1.00~4.20(21H, m), 1.45 (9H,

s), 6.20~6.40(1H, m), 6.65~6.88 (1H, m)

MASS (m/z) : 381 (M +1)

調製例33

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル) プロパノイル]-3-ピペリジンカルボン酸

IR (フィルム) : 1720, 1690 cm⁻¹

次の化合物は調製例6と同様な方法に従って得られた。

調製例34

2-[3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル]-(E)-アクリロイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸メチル

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30~1.50(2H, m), 1.46(9H,

s), 1.65~1.85(2H, m), 2.20~2.50(1H, m),

2.78(2H, t 様), 3.50~4.00(2H, m), 3.70(3H,

s), 4.00~4.30(2H, m), 4.40~4.65(2H, m),

5.00~5.25(1H, m), 6.25~6.60(1H, m),

6.88(1H, dd, J =15.3及び6.6Hz), 7.10~7.40

(4H, m)

MASS (m/z) : 429 (M +1)

次の化合物は調製例7と同様な方法に従って得られた。

調製例35

2-[3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル]-(E)-アクリロイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-カルボン酸

実施例1

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸 (1 g), 3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル塩酸塩 (0.48 g) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.37 g) のジメチルホルムアミド (10ml) 中混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.5ml) を0℃で加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、そしてその後水中に注いだ。順次、全体を酢酸エチルで抽出

s)

MASS (m/z) : 549 (M 逆離+1)

実施例3

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3-フェニル-β-アラニンメチルエステル

IR (フィルム) : 3000, 2930, 2860, 1740, 1670, 1650,

1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24~1.56(5H, m), 1.46(9H, s), 1.68~1.90(4H, m), 2.03~2.51(3H, m), 2.69~2.90(4H, m), 3.40~3.60(1H, m), 3.60, 3.63(合計で 3H, s), 3.70~3.88(1H, m), 4.06~4.20(2H, m), 5.37~5.47(1H, m), 6.15~6.28(1H, m), 6.78(1H, dd, J = 15.2及び 6.5Hz), 7.26~7.51 (6H, m)

MASS (m/z) : 528 (M⁺ + 1)実施例4

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-(アセチルアミノ)-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2975, 2930, 2860 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28(3H, t, J = 7.1Hz), 1.25~1.60(6H, m), 1.46(9H, s), 1.69~1.81(2H, m), 2.07(3H, s), 2.21~2.52(3H, m), 2.70~2.84(2H, m), 3.33~3.73(4H, m), 3.95~4.27(6H, m), 4.64~4.72(1H, m), 6.27(1H, d, J = 15.3Hz), 6.82(1H, dd, J = 15.3及び 6.7Hz), 7.01~7.27 (1H, m)

し、飽和NaHCO₃水、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そしてその後真空下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてCHCl₃-MeOH (99:1) で溶出し精製して、N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチル-β-アラニンエチルエステルを淡黄色油状物として得た (1.34g)。

IR (フィルム) : 3250, 2910, 2850, 1720, 1650, 1600 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (3H, t, J = 7.1Hz), 1.25

~1.57(2H, m), 1.46(9H, s), 1.70~1.80(3H,

m), 1.92~2.10(2H, m), 2.24~2.40(2H, m),

2.28(1H, d, J = 2.3Hz), 2.70~2.85(4H, m),

3.22~3.41(2H, m), 3.65~3.80(1H, m), 4.07~4.25(4H,

m), 4.18(2H, q, J = 7.1Hz), 5.05~5.17(1H, m), 6.22

(1H, d, J = 15.1Hz), 6.83(1H, dd, J = 7.1及び15.1Hz),

7.02~7.18 (1H, m)

MASS (m/z) : 490 (M + 1)

以下の化合物 [実施例2から7] は実施例1と同様な方法に従って得られた。

実施例2

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3360, 1730, 1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.09~1.25(3H, m), 1.26(3H, t, J = 7.2Hz), 1.45(9H, s), 1.53~1.71(6H, m), 1.91~1.95(2H, m), 2.26(3H, s), 2.39~2.46(3H, m), 2.61~2.72(2H, m), 2.87~2.93(1H, m), 3.10(1H, br), 3.36~3.50(2H, m), 3.78(1H, br), 3.96~4.07(3H, m), 4.12(2H, d, J = 7.2Hz), 5.57~5.78(1H, m), 5.99(1H,

MASS (m/z) : 523 (M + 1)

実施例5

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3

(R)-メチル-β-アラニンメチルエステル

IR (フィルム) : 3060, 2970, 2930, 2850, 1725, 1645,

1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.22(3H, t, J = 6.8 Hz), 1.28~1.60(4H, m), 1.46(9H, s), 1.68~1.80(3H, m), 1.86~2.03(2H, m), 2.23~2.40(3H, m), 2.50(2H, d, J = 5.5 Hz), 2.70~2.84(2H, m), 3.32~3.56(2H, m), 3.68(3H, s), 4.00~4.19(3H, m), 4.30~4.42(1H, m), 6.25(1H, d, J = 15.2 Hz), 6.82(1H, dd, J = 6.7及び15.2 Hz)

MASS (m/z) : 466 (M + 1)

実施例6

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(R)-フェネチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2980, 2920, 2850, 1720, 1670, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.30~1.59(2H, m), 1.46(9H, s), 1.66~2.16(8H, m), 2.22~2.40(2H, m), 2.48~2.83(6H, m), 3.24~3.68(3H, m), 4.01~4.37(6H, m), 6.23(1H, d, J = 15.2 Hz), 6.81(1H, dd, J = 6.6及び15.2 Hz), 7.13~7.32(6H, m)

MASS (m/z) : 570 (M + 1)

実施例7

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-ベンゾイルアミノ-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2980, 2930, 2860, 1740, 1670, 1655,

1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.11~1.33(2H, m), 1.30(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46(9H, s), 1.46~1.83(6H, m), 2.09~2.55(3H, m), 2.63~2.78(2H, m), 3.26~3.72(4H, m), 4.00~4.24(5H, m), 4.82~4.90(1H, m), 6.18(1H, d, J = 15.1 Hz), 6.67(1H, dd, J = 6.3及び15.1 Hz), 7.33~7.65(4H, m), 7.79~8.00(3H, m)

MASS (m/z) : 585 (M + 1)

実施例8

LiOH (79mg) のH₂O (10ml) 溶液をN-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル (1.34 g) のデトラヒドロフラン (10ml) - EtOH (10ml) 溶液に0℃で加えた。反応混合物を同じ条件で3時間攪拌し、そして溶媒を真空中で留去した。残渣を酢酸エチル-水に溶解し、そして10% KHSO₄水で酸性とした。全体を水、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で留去してN-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンを得た (1.23 g)。

IR (フィルム) : 3270, 2920, 2850, 1720, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.12~1.35(3H, m), 1.39(9H, s), 1.50~1.80(5H, m), 2.14~2.38(2H,

3.13(5H, m)、3.91~4.40(5H, m)、6.42(1H, d, $J=15.1\text{Hz}$)、6.60(1H, dd, $J=6.4$ 及び 15.1Hz)、7.83(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)、12.10~12.20(1H, br)

MASS (m/z) : 452 (M + 1)

実施例11

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(R)-フェネチル-β-アラニン

IR (フィルム) : 2920, 2850, 1710, 1645 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.11~1.32(4H, m)、1.39

(9H, s)、1.60~1.89(6H, m)、2.15~2.35(2H,

m)、2.38(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、2.55~3.21(6H,

m)、3.89~4.03(4H, m)、4.20~4.40(1H, m)、

6.43(1H, d, $J=15.1\text{Hz}$)、6.61(1H, dd, $J=$

6.3及び 15.1Hz)、7.15~7.30(5H, m)、7.87(1H,

d, $J=8.4\text{Hz}$)、12.10(1H, s)

MASS (m/z) : 542 (M + 1)

実施例12

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-ベンゾイルアミノ-β-アラニン

IR (フィルム) : 2930, 1725, 1635, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.13~1.30(2H, m)、1.39

(9H, s)、1.49~1.86(6H, m)、2.16~2.36(2H,

m)、2.60~3.17(4H, m)、3.38~3.69(2H, m)、

3.87~4.01(3H, m)、4.19~4.59(2H, m)、

6.33~6.44(1H, m)、6.59(1H, dd, $J=6.4$ 及び

15.0Hz)、7.45~7.56(3H, m)、7.83~7.87(2H,

m)、2.56~3.20(6H, m)、3.90~4.01(4H, m)、4.17~4.38(1H, m)、4.77~4.87(1H, m)、6.42(1H, d, $J=15.1\text{Hz}$)、6.60(1H, dd, $J=6.4$ 及び 15.1Hz)、8.43(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)、12.4(1H, br)

MASS (m/z) : 462 (M + 1)

以下の化合物 [実施例9から13] は実施例8と同様な方法に従って得られた。

実施例9

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-アセチルアミノ-β-アラニン

IR (フィルム) : 2930, 1720, 1650 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.11~1.32(3H, m)、1.39

(9H, m)、1.39~1.99(7H, m)、1.91(3H, m)、

2.12~2.40(1H, m)、2.51~2.86(3H, m)、

3.32~3.57(2H, m)、3.89~4.06(3H, m)、

4.23~4.45(2H, m)、6.39~6.67(2H, m)、

7.95~8.12(2H, m)

MASS (m/z) : 495 (M + 1)

実施例10

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリ

ジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(R)-メチル-β-アラニン

IR (フィルム) : 2950, 2850, 1705, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.06(3H, d, $J=6.6\text{Hz}$)、

1.17~1.31(2H, m)、1.39(9H, s)、1.51~

1.85(5H, m)、2.07~2.40(4H, m)、2.58~

^1H NMR (CDCl₃, δ) : 8.13~8.22(1H, m), 8.58~8.64 (1H, m)

MASS (m/z) : 557 (M + 1)

実施例13

N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ペベリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ペベリジルカルボニル]-3-フェニル- β -アラニン

^1H NMR (CDCl₃) : 3.00, 2.96, 2.93, 2.85, 1.71, 1.65 cm

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.09~1.39(2H, m), 1.39

(9H, s), 1.48~1.91(6H, m), 2.14~2.37(2H,

m), 2.57~2.83(6H, m), 3.87~4.01(3H, m),

4.15~4.43(1H, m), 5.18(1H, q, J = 7.6 Hz),

6.34~6.66(2H, m), 7.19~7.31(5H, m),

8.41(1H, d, J = 8.4 Hz), 12.17~12.26 (1H,

br)

MASS (m/z) : 514 (M + 1)

実施例14

N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ペベリジル)プロピオン]-3-ペベリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニン(0.5 g)、4-メチル-1-ペンタノール (0.15 ml) 及びN,N-ジメチルアミノピリジン (13 mg) のジクロロメタン (5 ml) 中混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩 (0.23 g) を0℃で加えた。周囲温度で一夜攪拌した後溶液を真空下で留去した。残渣を水中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。順次、この抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてCDCl₃ : MeOH (100 : 1) で溶出し精製して、N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ペベリジル)プロピオン]-3-ペベリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニンイソヘキシルエステル (0.59 g) を油状物として得た。

^1H NMR (CDCl₃) : 2.93, 2.86, 1.73, 1.68, 1.63 cm

^1H NMR (CDCl₃, δ) : 0.89(6H, d, J = 6.6 Hz), 0.97

~1.29(5H, m), 1.45(9H, s), 1.50~2.15

(11H, m), 2.27(1H, d, J = 2.2 Hz), 2.36

(3H, t, J = 7.8 Hz), 2.62~2.72(5H, m),

3.29~3.40(2H, m), 3.51(1H, m), 4.10(2H,

t, J = 6.8 Hz), 4.03~4.20(2H, m), 5.04~

5.16(1H, m), 6.77及び7.01 (合計で1H, d, J

= 8.6 Hz)

MASS (m/z) : 548 (M + 1)

以下の化合物 [実施例15から18] は実施例14と同様な方法に従って得られた。

実施例15

N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ペベリジル)プロピオン]-3-ペベリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニンイソペンチルエステル

^1H NMR (CDCl₃) : 3.00, 2.94, 2.86, 1.73, 1.66, 1.62 cm

NMR (CDCl₃, δ) : 0.93(6H, d, J = 6.5 Hz), 1.02

~1.21(2H, m), 1.45(9H, s), 1.49~1.72(9H,

m), 1.91~2.12(2H, m), 2.27(1H, d, J =

2.2 Hz), 2.32~2.40(3H, m), 2.60~2.77(4H,

m), 3.20~3.65(3H, m), 4.04~4.11(4H, m),

4.15(2H, t, J = 6.7 Hz), 5.03~5.16(1H, m),

6.71, 7.01 (合計で1H, d, J = 8.4 Hz)

MASS (m/z) : 534 (M + 1)

実施例16

N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ペベリジル)プロピオン]-3-ペベリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニンフェニルエステル

2.3 Hz)、2.59~2.72(2H, m)、2.84~2.94(6H, m)、3.23~3.69(2H, m)、3.86~3.95(1H, m)、4.01~4.11(2H, m)、5.19~5.31(1H, m)、6.82~6.87(1H, m)、6.95(1H, s)、7.19(1H, d, J = 8.0 Hz)

MASS (m/z) : 580 (M + 1)

実施例19

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(R)-メチル-β-アラニン (0.97 g) の酢酸エチル (10ml) 溶液に、4 N HCl 酢酸エチル液 (5.37ml) を室温で加え、そしてこの反応混合物を2時間攪拌した。得られた沈殿を過して集めて、N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(R)-メチル-β-アラニン塩酸塩を得た (0.83 g)。

IR (KBrペレット) : 2945、2870、1726、1657 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.06(3H, d, J = 6.5 Hz)、

1.21~1.39(1H, m)、1.47~1.91(7H, m)、2.10~2.48(4H, m)、

2.58~3.14(4H, m)、3.20~3.29(2H, m)、3.87~

4.12(2H, m)、4.15~4.42(1H, m)、6.45(1H, d, J =

15.2 Hz)、6.58(1H, dd, J = 5.4及び15.2 Hz)、7.86~7.95(1H, m)、

8.84~8.98(1H, br)、9.10~9.21(1H, br)

MASS (m/z) : 352 (M 遊離 + 1)

実施例20

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン (1.23 g) の酢酸エチル (12ml) 溶液に、4 N HCl 酢酸エチル溶液 (6.66ml) を室温で加え、そしてこの反応混合物を2時間攪拌した。沈殿を過し、ジエチルエーテルで洗浄し、分取用HPLCにかけて0.1%ト

IR (フィルム) : 2920、2850、1725、1660、1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.01~1.20(2H, m)、1.36~2.00

(14H, m)、1.57(9H, s)、2.25(1H, d, J =

2.2 Hz)、2.31~2.41(2H, m)、2.59~2.75(5H, m)、

2.97(2H, t, J = 6.8 Hz)、4.02~4.14(2H, m)、

4.29~4.40(2H, m)、7.17~7.32(6H, m)

MASS (m/z) : 468 (M - Boc + 1)

実施例17

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンフェニルエステル

IR (フィルム) : 3000、2930、2855、1750、1660、1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.97~1.19(2H, m)、1.45(9H, s)、

1.31~2.13(11H, m)、2.29~2.40(3H, m)、

2.36(1H, d, J = 2.0 Hz)、2.68~2.73(2H, m)、

2.92~3.02(2H, m)、3.24~3.72(2H, m)、

3.82~3.91(1H, m)、4.02~4.12(2H, m)、

5.20~5.31(1H, m)、7.12(2H, d, J = 8.1 Hz)、

7.18~7.26(1H, m)、7.35~7.42(2H, m)

MASS (m/z) : 540 (M + 1)

実施例18

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン 5-インデンルエステル

IR (フィルム) : 2930、2850、1750、1660、1640 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.97~1.18(2H, m)、1.45(9H, s)、

1.45~1.94(11H, m)、2.09(2H, d, J =

7.4 Hz)、2.30~2.37(3H, m)、2.36(1H, d, J =

リフルオロ酢酸- CH_3CN (9:1) で溶出して精製し、次いで目的化合物を含む有するフラクションを真空下で濃縮した。残渣を水に溶解し1N NaOH水で中和し、樹脂HP-20を使用しイソプロパノール- H_2O (1:1) で溶出して脱塩し、凍結乾燥してN-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニン白色粉末として得た(0.7g)。

IR (フィルム) : 3200, 1660, 1580 cm^{-1}
 NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.19~1.41(2H, m), 1.59~1.88(5H, m), 2.14~2.32(4H, m), 2.51~2.76(4H, m), 2.89~3.17(4H, m), 3.89~4.42(2H, m), 4.60~4.71(1H, m), 6.36(1H, d, J=15.1Hz), 6.57(1H, dd, J=6.4及び15.1Hz), 8.85(1H, br)

MASS (m/z) : 362 (M+1)

元素分析, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値 : C 59.86, H 7.72, N 11.02

実験値 : C 59.70, H 7.63, N 10.91

以下の化合物 [実施例2.1及び2.2] は実施例2.0と同様な方法に従って得られた。

実施例2.1

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニンイソヘキシルエステル

IR (KBrペレット) : 2953, 2936, 2868, 1736, 1657,

1650, 1620 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.86(6H, d, J=6.6Hz),

0.97~1.64(18H, m), 2.24~2.69(6H, m),

2.88~3.12(2H, m), 3.20~3.28(1H, m),

3.78~3.83(2H, m), 4.01(2H, t, J=6.6Hz),

4.11~4.35(1H, m), 4.80~4.92(1H, m),

8.40~8.49 (1H, m)

MASS (m/z) : 448 (M+1)

元素分析, $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、

計算値 : C 64.49, H 9.31, N 9.02

実験値 : C 64.52, H 9.32, N 9.04

実施例2.2

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニンイソペンチルエステル

IR (KBrペレット) : 3037, 2953, 2934, 2868, 1736,

1641, 1620 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.88(6H, d, J=6.5Hz),

0.97~1.77(15H, m), 2.14~2.68(6H, m),

2.87~3.12(3H, m), 3.20~3.24(1H, m),

3.68~3.84(2H, m), 4.06(2H, t, J=6.7Hz),

4.13~4.34(2H, m), 4.78~4.92(1H, m),

8.40~8.51 (1H, m)

MASS (m/z) : 434 (M+1)

実施例2.3

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニンフェネチルエステル (0.53g) の酢酸エチル (5ml) 溶液に、4N HCl 酢酸エチル溶液 (2.33ml) を室温で加え、そしてこの反応混合物を2時間攪拌した。得られた沈殿をろ過して集めて、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニンフェネチルエステル塩酸塩を得た (0.46g)。

IR (KBrペレット) : 3028, 2945, 2864, 2804, 1736,

1651 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.21~1.75(11H, m), 2.30~2.35(2H, m), 2.61~3.10(8H, m), 2.88(3H, t, J = 6.8Hz), 3.17~3.29(2H, m), 3.66~3.84(1H, m), 4.24(2H, d, J = 7.0Hz), 4.69~4.92(1H, m), 7.20~7.35(5H, m), 8.45~8.55(1H, m), 8.46~8.65(1H, br), 8.81~8.93 (1H, br)

MASS (m/z) : 468 (M 遊離 + 1)

以下の化合物 [実施例1.2.4から2.9] は実施例2.3と同様な方法に従って得られた。

実施例2.4

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジル

カルボニル]-3-フェニル-β-アラニン塩酸塩

IR (ヌジヨール) : 1725, 1645 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.16~1.91(7H, m), 2.20

~2.50(4H, m), 2.60~3.00(5H, m), 3.19~

3.31(3H, m), 4.15~4.46(1H, m), 5.18(1H,

q, J = 7.7Hz), 6.44(1H, d, J = 15.3Hz),

6.59(1H, dd, J = 15.3及び5.2Hz), 7.19~7.32

(5H, m), 8.47~8.60(1H, m), 8.91~9.05(1H,

br), 9.18~9.30 (1H, br)

MASS (m/z) : 414 (M 遊離 + 1)

実施例2.5

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジル

カルボニル]-3(R)-フェネチル-β-アラニン塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3061, 3026, 2949, 2860, 1724,

1653 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.26~1.42(1H, m), 1.49~

(76)

1.85(9H, m), 2.15~3.05(10H, m), 3.18~3.31(2H, m), 3.89~4.08(2H, m), 4.20~4.42(1H, m), 6.46(1H, d, J = 15.2Hz), 6.59(1H, dd, J = 5.3及び15.2Hz), 7.16~7.30(5H, m), 7.89~8.00(1H, m), 8.88~9.00(1H, br), 9.15~9.26 (1H, br)

MASS (m/z) : 442 (M 遊離 + 1)

[α] = -28.8° (C=1.0, MeOH)

元素分析, C₂₈H₃₈N₃O₄・HCl・3.5H₂Oとして、

計算値 : C 56.50, H 8.01, N 7.77

実験値 : C 56.56, H 7.77, N 7.57

実施例2.6

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジル

カルボニル]-2(S)-アセチルアミノ-β-アラニン塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3076, 2953, 2864, 1728, 1657 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.21~1.99(10H, m), 1.85

(3H, s), 2.11~2.51(2H, m), 2.57~3.11(2H,

m), 3.18~3.32(2H, m), 3.35~3.48(1H, m),

3.90~4.07(1H, m), 4.17~4.45(3H, m),

6.40~6.65(2H, m), 8.07~8.27(2H, m),

8.73~8.89(1H, br), 9.00~9.13 (1H, br)

MASS (m/z) : 395 (M 遊離 + 1)

[α] = -29.2° (C=1.0, MeOH)

実施例2.7

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジル

カルボニル]-2(S)-ベンゾイルアミノ-β-アラニン塩酸塩

IR (KBrペレット) : 2970, 2868, 1728, 1655, 1603 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.14~1.99(9H, m), 2.14~

2.50(2H, m), 2.57~3.11(3H, m), 3.17~
3.26(2H, m), 3.37~3.50(2H, m), 3.86~
4.57(3H, m), 6.43(1H, d, J = 15.4 Hz),
6.57(1H, dd, J = 15.4 及び 5.5 Hz), 7.45~7.56
(3H, m), 7.89(2H, d, J = 6.6 Hz), 8.21~
8.37(1H, m), 8.62~8.86(2H, m), 9.00~
9.12 (1H, br)

MASS (m/z) : 457 (M 遊離+1)

$[\alpha] = -45.3^\circ$ (C=1.0, MeOH)

実施例28

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニ
ル]-3(S)-エチニル-β-アラニンフェニルエステル

IR (KBrペレット) : 3043, 2953, 2862, 1755, 1653,

1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.21~1.91(12H, m), 2.06
~2.38(2H, m), 2.55~3.11(7H, m), 3.13~
3.28(2H, m), 3.35~3.39(1H, m), 3.67~
3.85(1H, m), 4.95~5.08(1H, m), 7.11~
7.44 (5H, m), 8.69 (1H, dd, J = 16.1 及び 8.3 Hz),
8.59~8.73(1H, br), 8.88~9.00 (1H, br)

MASS (m/z) : 440 (M 遊離+1)

実施例29

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロピオニル]-3-ピペリジルカルボニ
ル]-3(S)-エチニル-β-アラニン 5-インダニルエステル

IR (KBrペレット) : 2945, 2862, 2812, 1755, 1653,

1616 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.22~1.86(9H, m), 1.98~
2.22(2H, m), 2.27~2.40(2H, m), 2.59~

2.85(1H, m), 3.15~3.26(2H, m), 3.35~
3.40(1H, m), 3.69~3.85(1H, m), 4.10~
4.37(1H, m), 4.92~5.04(1H, m), 6.80~6.85(2H, m),
6.94(1H, s), 7.23(2H, d, J = 7.9 Hz), 8.40~8.52(1H,
m), 8.60~8.68(1H, m), 8.63~8.80 (1H, br)

MASS (m/z) : 480 (M 遊離+1)

実施例30

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロピオ
ニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-
β-アラニンエチルエステル (0.8 g) の MeOH (10ml) 溶液に 1 N NaOH
水 (2.3ml) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、そしてその後
溶液を真空中で除去した。残渣を酢酸エチル-水に溶解し、そして 10% KHSO
水で酸性とした。有機層を分離し、そして真空中で留去した。残渣を酢酸エチ
ル (8 ml) に溶解し、そしてその後、4 N HCl 酢酸エチル溶液 (4 ml) を加
えた。全体を室温で 2 時間攪拌し、そしてその後溶液を真空中で除去した。残渣
をエチルエーテルで粉末化して、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロピ
オニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-
β-アラニン塩酸塩 (0.46 g) を白色固形物として得た。

IR (KBrペレット) : 3446, 2931, 1734, 1652, 1608 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.35~1.78(8H, m), 1.93~2.00

(3H, s), 2.26(3H, s), 2.45~2.53(3H, m), 2.80~

3.25(6H, m), 3.39~3.45(2H, m), 3.77~3.83(1H, m),

4.08~4.22(1H, m), 5.44~5.51(1H, m), 6.24 (1H, d,

J = 2.2 Hz)

MASS (m/z) : 421 (M 遊離+1)

実施例31

(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジ

ル)−(E)−アクリロイル]−3−ピペリジンカルボン酸 (2 g) 並びにβ−アラニンエチルエステル塩酸塩 (0.84 g) 及び1−ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.74 g) のジメチルホルムアミド (20ml) 中混合物に1−エチル−3−(3−ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (1ml) を0℃で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、そしてその後水中に注いだ。順次、全体を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃水、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空下で留去した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィーにかけてCHCl₃−MeOH (99:1) で溶出し精製して、N−[(R)−1−[3−(1−tert−ブトキシカルボニル−4−ピペリジル)−(E)−アクリロイル]−3−ピペリジルカルボニル]−β−アラニンエチルエステルを無色油状物として得た(2.54 g)。

1 R (フィルム) : 2960, 2930, 2850, 1725, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.27(3H, t, J = 7.1Hz), 1.31~1.40(2H, m), 1.46(9H, s), 1.63~1.78(2H, m), 1.69~1.97(6H, m), 2.20~2.37(2H, m), 2.52(2H, t, J = 6.1Hz), 2.69~2.83(2H, m), 3.28(1H, dd, J = 13.5及び9.5Hz), 3.47~3.56(2H, m), 4.07~4.17(3H, m), 4.16(2H, q, J = 7.1Hz), 6.23(1H, d, J = 15.1Hz), 6.45~6.64(1H, m), 6.81(1H, dd, J = 15.1及び6.7Hz)

MASS (m/z) : 466 (M + 1)

実施例 3.2

LiOH (0.18 g) の水 (10ml) 溶液をN−[(R)−1−[3−(1−tert−ブトキシカルボニル−4−ピペリジル)−(E)−アクリロイ

ル]−3−ピペリジルカルボニル−β−アラニンエチルエステル (1.74 g) のテトラヒドロフラン (10ml) とエタノール (10ml) 混合物中の溶液に0℃で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌しそして溶媒を真空下で留去した。残渣を酢酸エチル−水に溶解し、10% KHSO₄ で酸性とした。全体を水、食塩水で洗浄し、Mg

SO₄で乾燥しそして真空下で留去して、N−[(R)−1−[3−(1−tert−ブトキシカルボニル−4−ピペリジル)−(E)−アクリロイル]−3−ピペリジルカルボニル]−β−アラニンを無色油状物として得た (1.64 g)。

1 R (フィルム) : 2930, 2855, 1720, 1625 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.14~1.31(2H, m), 1.39

(9H, s), 1.50~1.85(6H, m), 2.11~2.31(2H, m), 2.37(2H, t, J = 6.8Hz), 2.56~3.29(7H,

m), 3.90~4.01(2H, m), 4.17~4.43(1H, m),

6.43(1H, d, J = 15.2Hz), 6.60(1H, dd, J =

15.2及び6.3Hz), 7.99(1H, t, J = 5.4Hz),

12.13 (1H, br)

MASS (m/z) : 438 (M + 1)

実施例 3.3

N−[(R)−1−[3−(1−tert−ブトキシカルボニル−4−ピペリジル)−(E)−アクリロイル]−3−ピペリジルカルボニル]−β−アラニンエチルエステル (0.8 g) の酢酸エチル (8ml) 溶液に、4 N HCl 酢酸エチル溶液 (4ml) を0℃で加え、そしてこの反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、そして水に溶解し、飽和NaHCO₃水で中和し、樹脂HP-20を使用しイソプロパノール−H₂O (1:1) で溶出して脱塩し、次いで凍

結乾燥して、N−[(R)−1−[3−(4−ピペリジル)−(E)−アクリロイル]−3−ピペリジルカルボニル]−β−アラニンエチルエステルを得た (458mg)。

1 R (KBrペレット) : 3406, 2993, 2945, 2856, 2821, 2735, 1730, 1655 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.27(3H, t, J = 7.1Hz), 1.46~

1.88(6H, m), 1.92~2.07(3H, m), 2.39~

2.57(2H, m), 2.60(2H, t, J = 6.2Hz), 2.96~

3.30(4H, m), 3.39~3.49(4H, m), 3.95~

4.38(2H, m), 4.17(2H, q, J = 7.1Hz),

6.48(1H, d, J = 15.7 Hz), 6.60~6.73 (1H, m)

MASS (m/z) : 366 (M + 1)

実施例 3.4

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-β-アラニン (1.64 g) の酢酸エチル (16ml) 溶液に、4N HCl 酢酸エチル溶液 (9.37ml) を0℃で加え、そしてこの混合物を室温で2時間攪拌した。沈殿をろ過し、エーテルで洗浄しそして水に溶解し、飽和NaHCO₃水で中和し、樹脂HP-20を使用しイソプロパノール-H₂O (1:1) で溶出して脱塩し、次いで凍結乾燥して、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-β-アラニンを白色粉末として得た(690mg)。

IR (KBrペレット) : 3392, 3074, 2943, 2862, 2746, 2522, 1652 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.42~2.09(9H, m), 2.39(2H, t,

J = 6.8 Hz), 2.43~2.70(2H, m), 2.94~3.16(3H,

m), 3.20~3.51(5H, m), 3.97~4.38(2H, m),

6.47(1H, d, J = 15.5 Hz), 6.59~6.72 (1H, m)

MASS (m/z) : 339 (M + 1)

[α]_D²⁰ = -43.17° (C = 1.0, MeOH)

実施例 3.5

3(R)-(3,4-ジメトキシフェネチル)-β-アラニンメチルエステル(0.87 g)、(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸 (1.19 g) 及び1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.44 g) のジメチルホルムアミド (9ml) 中混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0.59ml) を0℃で加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌しそしてその後水に注いだ。順次、全体を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃水、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し

そして真空中で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて酢酸エチル：n-ヘキサン= (5:1) で溶出し精製して、N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(R)-(3,4-ジメトキシフェネチル)-β-アラニンメチルエステルを無色油状物として得た(1.83 g)。

IR (フィルム) : 2980, 2930, 2850, 1730, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26~1.40(2H, m), 1.46(9H,

s), 1.68~1.91(7H, m), 2.22~2.40(3H, m),

2.49~2.82(6H, m), 3.35~3.69(2H, m),

3.65(3H, s), 3.85(3H, s), 3.87(3H, s),

3.94~4.17(3H, m), 4.26~4.37(1H, m),

6.18~6.36(2H, m), 6.72~6.86 (5H, m)

MASS (m/z) : 616 (M + 1)

以下の化合物 [実施例 3.6 から 6.4] は実施例 3.5 と同様な方法に従って得られた。

実施例 3.6

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3260, 1730, 1690, 164, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24~1.31(3H, m), 1.47(9H,

s), 1.50~1.55(2H, br), 1.88~2.04(2H, m), 2.27(1H,

d, J = 2.4 Hz), 2.35(3H, br), 2.68~2.71(2H, m),

3.40(2H, br), 3.54~3.60(2H, m), 3.65~3.75(1H, m),

4.07~4.18(6H, m), 5.09(1H, br), 6.03(1H, br), 7.28

(1H, d, J = 15.0 Hz)

実施例 3.7

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(Z)-

アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエ
 チルエステル

I R (フィルム) : 3250、1720、1690、1640、1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20

~1.46(2H, m), 1.46(9H, s), 1.65~1.77(4H, m),

1.90~2.13(3H, m), 2.29(1H, d, J = 2.4 Hz), 2.35(1H,

br), 2.73~2.91(5H, m), 3.18~3.30(2H, m), 3.67~

3.94(1H, m), 3.94~4.24(2H, m), 4.18(2H, t, J =

7.2 Hz), 5.09~5.11(1H, m), 5.67~5.77(1H, m), 5.93~

6.04 (1H, m)

MASS (m/z) : 490 (M + 1)

実施例 3.8

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-
 アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-(3-メチル-5-イソオキ
 サゾリル)-β-アラニンエチルエステル

I R (フィルム) : 3420、3250、1730、1670、1660、1590 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20~1.29(6H, m), 1.46 (9H,

s), 1.71~1.77(4H, m), 1.90(1H, br), 2.26(3H, s),

2.30~2.45(2H, m), 2.70~2.90(4H, m), 3.39~3.65(2H,

m), 4.06~4.17(6H, m), 5.54~5.58(1H, m), 6.00(1H,

s), 6.23(1H, d, J = 15.5 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 6.6 Hz

及び

実施例 3.9

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-
 -アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(R)-(4-メトキシフェネチル
)-β-アラニンメチルエステル

I R (フィルム) : 2930、2840、1725、1680、1660、1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30~1.40(2H, m), 1.46(9H,

s), 1.44~1.95(8H, m), 2.19~2.39(3H, m), 2.48~

2.84(6H, m), 3.32~3.70(5H, m), 3.78(3H, s), 3.97~

4.35(4H, m), 6.16~6.35、6.74~6.86(合計で2H, m),

6.78(3H, q, J = 6.9 Hz), 7.09 (2H, d, J =

8.5 Hz)

MASS (m/z) : 586 (M + 1)

実施例 4.0

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-
 アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-メトキシメチル-β-アラ
 ニンメチルエステル

I R (フィルム) : 2955、2850、1720、1640、1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15~1.77(9H, m), 1.46(9H,

s), 1.89~2.07(2H, m), 2.23~2.38(2H, m), 2.59(2H,

d, J = 6.1 Hz), 2.70~2.81(3H, m), 3.20~3.51(2H, m),

3.34(3H, s), 3.96~4.29(3H, m), 4.36~4.50(1H, m),

3.68(3H, m), 6.23(1H, d, J = 15.3 Hz), 6.82(1H, dd,

J = 15.3 Hz 及び 6.7 Hz)

MASS (m/z) : 496 (M + 1)

実施例 4.1

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-
 アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3-エチニル-β-アラニンエチル
 エステル

I R (フィルム) : 3250、2960、2920、2850、1710、1650、

1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.14~1.61(6H, m), 1.46(9H,

s), 1.69~1.80(3H, m), 1.90~2.05(2H, m), 2.23~

2.40(2H, m), 2.28(1H, d, J = 2.4 Hz), 2.61~2.81(4H,

m), 3.27~3.38(2H, m), 3.65~3.80(1H, m), 4.07~

4.24(5H, m), 5.04~5.17(1H, m), 6.24(1H, d, J =

15.0Hz), 6.82(1H, dd, J = 15.0及び6.7Hz), 7.03~7.23 (1H, m)

MASS (m/z) : 490 (M + 1)

実施例4.2

N-[(S)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3-エチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2960, 2925, 2850, 1715, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28(3H, t, J = 7.1Hz), 1.22

~1.60(4H, m), 1.46(9H, s), 1.69~1.77(4H, m),

1.89~2.05(1H, m), 2.23~2.40(2H, m), 2.28(1H, d,

J = 2.4Hz), 2.69~2.82(4H, m), 3.25~3.43(2H, m),

3.65~3.78(1H, m), 4.10~4.20(4H, m), 5.04~5.15(1H,

m), 6.30(1H, d, J = 15.2Hz), 6.82(1H, dd, J = 15.2及

び6.6Hz), 6.61~6.77, 7.05~7.15 (合計で1H, m)

MASS (m/z) : 490 (M + 1)

実施例4.3

N-[1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-4-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3030, 2970, 2825, 2850, 1730, 1645,

1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29(3H, t, J = 7.1Hz), 1.25

~1.50(2H, m), 1.46(9H, s), 1.57~1.79(3H, m),

1.84~1.96(2H, m), 2.20~2.44(2H, m), 2.28(1H, d,

J = 2.4Hz), 2.68~2.82(6H, m), 2.99~3.15(1H, m),

3.95~4.24(5H, m), 4.54~4.68(1H, m), 5.06~5.16(1H, m), 6.22(1H, d, J = 15.2Hz), 6.60(1H, d, J = 8.7Hz),

6.80 (1H, dd, J = 15.2及び6.7Hz)

MASS (m/z) : 490 (M + 1)

実施例4.4

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-トリフルオロアセチルアミノメチル-β-アラニン tert-ブチルエステル

実施例4.5

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-(4-トリフルオロメチルペンゾイルアミノ)-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 1730 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.05~1.40(2H, m), 1.29(3H,

t, J = 7.3Hz), 1.45(9H, s), 1.45~1.75(4H, m),

2.05~2.45(2H, m), 2.45~2.85(3H, m), 3.20~3.60(3H,

m), 3.60~3.95(2H, m), 3.95~4.30(6H, m), 4.75~

4.95(1H, m), 6.18(1H, d, J = 15.3Hz), 6.64(1H, dd,

J = 15.3及び6.4Hz), 7.72(3H, d 様), 7.85~8.25 (3H, m)

MASS (m/z) : 653 (M + 1)

実施例4.6

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-トリフルオ

ロアセチルアミノ-β-アラニンエチルエステル

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20~1.40(2H, m), 1.26(3H,

t, J = 7.2Hz), 1.50~1.95(6H, m), 2.10~

2.45(2H, m), 2.45~2.90(3H, m), 3.20~

3.55(2H, m), 3.55~3.90(1H, m), 3.95~

4.45(7H, m), 4.60~4.80(1H, m), 6.21(1H, d, J = 15.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 15.2 及び 6.6 Hz), 8.30~8.55 (1H, br)

MASS (m/z) : 577 (M + 1)

実施例 4.7

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチニル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

IR (ニート) : 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35~1.60(1H, m), 1.44(9H, s), 1.60~2.15(2H, m), 2.15~2.45(2H, m), 2.50~2.85(3H, m), 3.10~3.50(3H, m), 3.55~4.05(5H, m), 4.05~4.30(5H, m), 5.00~5.20(1H, m), 6.20~6.40(1H, m), 6.60~6.85(1H, br), 7.00 (1H, dd, J = 15.0 及び 8.2 Hz)

MASS (m/z) : 462 (M + 1)

実施例 4.8

N-[(R)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチニル)-(E)-2-ブテノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3

(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35~2.00(7H, m), 1.43(9H, s), 2.20~2.85(6H, m), 2.28(1H, d, J = 2.4 Hz), 3.05~3.85(4H, m), 4.02(2H, t, J = 8.5 Hz), 4.10~4.23(2H, m), 5.05~5.15(1H, m), 6.15~6.40(1H, m), 6.68~6.83(1H, m), 6.85~7.15(1H, m)

MASS (m/z) : 476 (M + 1)

実施例 4.9

N-[(R)-1-[2-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロインキリン-6-イル)カルボニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

IR (ヌジオール) : 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.35~2.15(6H, m), 1.49(9H, s), 2.29(1H, d, J = 2.3 Hz), 2.35~3.00(5H, m), 3.00~3.60(2H, m), 3.65(2H, t, J = 5.8 Hz), 4.05~4.40(1H, m), 4.18(2H, q, J = 7.1 Hz), 4.58(2H, s), 5.00~5.25(1H, m), 7.05~7.25 (3H, m)

MASS (m/z) : 512 (M + 1)

実施例 5.0

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-メタクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

IR (ニート) : 1730, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15~1.55(2H, m), 1.29(3H, t, J = 7.1 Hz), 1.46(9H, s), 1.55~1.80(5H, m), 1.80~2.05(2H, m), 1.87(3H, d, J = 1.4 Hz), 2.20~2.55(2H, m), 2.28(3H, d, J = 2.4 Hz), 2.55~2.90(4H, m), 3.00~3.50(1H, m), 3.50~3.95(1H, m), 4.00~4.20(2H, m), 4.19(2H, q, J = 7.1 Hz), 5.00~5.20(1H, m), 5.33 (1H, d, J = 9.1 Hz)

実施例 5.1

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3,3-ジメチル-β-アラニンエチ

ルエステル

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.25
~1.40(2H, m), 1.41(3H, s), 1.33(3H, s),
1.41(9H, s), 1.50~1.75(5H, m), 1.80~
2.05(2H, m), 2.10~2.40(2H, m), 2.60~
2.85(4H, m), 3.10~3.35(2H, m), 3.60~
3.90(1H, m), 4.00~4.35(2H, m), 4.13(2H,
q, J=7.1Hz), 6.05~6.45(2H, m), 6.81 (1H,
dd, J=15.3及び6.7Hz)

MASS (m/z) : 494 (M+1)

実施例52

N-[(R)-1-[2-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル]-(1R*,
2S*)-シクロプロパン-1-イル]カルボニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3-(
S)-エチニル-β-アラニンエステル

ルエステル

IR (ニート) : 1730, 1660 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 0.60~1.05(3H, m), 1.05~1.40
(9H, m), 1.45(9H, s), 1.50~1.85(8H, m),
1.85~2.20(2H, m), 2.20~2.50(2H, m),
2.50~2.90(4H, m), 3.15~3.55(2H, m),
3.60~4.30(6H, m), 5.00~5.20 (1H, m)

MASS (m/z) : 504 (M+1)

実施例53

N-[(R)-1-[3-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル]-3-メ
チル-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3-(S)-エチニル-β
-アラニンエチルエステル

IR (ニート) : 1740, 1670, 1610 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.29(3H, t, J=7.1Hz), 1.30

~1.55(2H, m), 1.46(9H, s), 1.55~1.80(2H,
m), 1.84(3H, s), 1.85~2.25(2H, m), 2.25~
2.45(1H, m), 2.26(1H, d, J=2.4Hz),
2.55~2.85(5H, m), 3.05~3.40(2H, m),
3.50~3.80(1H, m), 4.05~4.35(4H, m),
5.00~5.20(1H, m), 5.70~5.90 (1H, m)

実施例54

N-[(R)-1-[4-[1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピペリジル]-(E)-
2-ブテノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3

(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

IR (ニート) : 1730, 1680, 1660 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.00~2.40(12H, m), 1.28(3H,
m), 1.45(9H, s), 2.40~2.90(5H, m), 3.05~
3.45(3H, m), 3.50~4.30(4H, m), 4.18(2H,
q, J=7.1Hz), 5.00~5.20(1H, m), 6.27(1H,
d, J=15.0Hz), 6.65~7.00 (1H, m)

MASS (m/z) : 504 (M+1)

実施例55

N-[(R)-1-[3-[1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル]-(E)-
アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-β-アラニン 1-(シクロヘキシル
オキシカルボニルオキシ)エチルエステル

IR (フィルム) : 2930, 2850, 1750, 1650, 1600 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.26~1.58(15H, m), 1.51(9H,
s), 1.69~1.81(6H, m), 1.89~2.00(4H, m),
2.20~2.38(2H, m), 2.55(2H, t, J=6.0Hz),
2.70~2.84(2H, m), 3.20~3.34(1H, m),
3.44~3.61(2H, m), 4.07~4.17(2H, m),
4.57~4.91(1H, m), 6.25 (1H, d, J=15.3Hz)

z)、6.69~6.79(1H, m)、6.81(1H, dd, J=15.3及び6.7Hz)

MASS (m/z) : 608 (M + 1)

実施例56

3-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸メチル

IR (フィルム) : 3070、3000、2940、2850、1710、1680、1650、1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29~1.47(2H, m)、1.45(9H, s)、1.57~2.00(5H, m)、2.21~2.40(2H, m)、2.59~2.84(3H, m)、3.54~3.61(2H, m)、3.90(3H, s)、3.90~3.96(2H, m)、4.05~4.17(2H, m)、6.24(1H, d, J=15.3Hz)、6.90(1H, dd, J=15.1及び6.4Hz)、7.38(1H, t, J=8.0Hz)、7.75~7.86(2H, m)、8.27(1H, s)、9.25(1H, s)

MASS (m/z) : 500 (M + 1)

実施例57

4-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸エチル

IR (フィルム) : 3100、2980、2930、2850、1700、1660、1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26~1.46(2H, m)、1.39(3H, t, J=7.1Hz)、1.46(9H, s)、1.57~1.79(5H, m)、2.21~2.45(2H, m)、2.66~2.84(3H, m)、3.48~3.80(3H, m)、4.06~4.23(3H, m)、4.36(2H, q, J=7.1Hz)、6.23(1H, d, J=14.4Hz)、6.84~6.95(1H, m)、7.73(2H, d, J

=8.6Hz)、8.00(2H, d, J=8.6Hz)、9.36(1H, s)

MASS (m/z) : 514 (M + 1)

実施例58

2-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸メチル

IR (フィルム) : 2960、2925、2850、1720、1650、1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26~1.46(2H, m)、1.46(9H, s)、1.70~1.91(6H, m)、2.13~2.37(2H, m)、2.45~2.60(1H, m)、2.68~2.84(2H, m)、2.90~3.46(2H, m)、3.94(3H, s)、4.04~4.19(3H, m)、6.34(1H, d, J=15.2Hz)、6.84(1H, dd, J=15.2及び2.6Hz)、7.05~7.14(合計で1H, m)、7.51~7.60(1H, m)、8.03~8.07(1H, m)、8.69(1H, d, J=8.5Hz)、11.19~11.34(1H, m)

MASS (m/z) : 500 (M + 1)

実施例59

3-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸メチル

IR (フィルム) : 2930、1715、1660、1610 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 0.97~1.19(2H, m)、1.45(9H, s)、1.52~1.95(9H, m)、2.27~2.45(3H, m)、2.53~2.74(3H, m)、3.38~3.59(1H, m)、3.70~3.80(1H, m)、3.91(3H, s)、4.00~4.12(3H, m)、7.38(1H, t, J=7.9Hz)、7.75~7.84(2H, m)、8.26(1H, s)、8.89(1H,

s)

MASS (m/z) : 402 (M - Boc + 1)

実施例6.0

4-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸エチル

IR (フィルム) : 2960, 2930, 2850, 1680, 1600 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 0.98~1.18(2H, m), 1.38(3H,

t, J = 7.1Hz), 1.44(9H, s), 1.51~1.97(8H, m),

2.25~2.45(3H, m), 2.53~2.69(3H, m), 3.46~3.54(2H,

m), 3.76~3.84(1H, m), 3.93~4.10(3H, m), 4.35(2H,

q, J = 7.1Hz), 7.70(2H, d, J = 8.7Hz), 7.99(2H, d,

J = 8.7Hz), 9.20 (1H, s)

MASS (m/z) : 416 (M - Boc + 1)

実施例6.1

2-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸メチル

IR (フィルム) : 3260, 2960, 2920, 2850, 1715, 1670,

1620, 1610 cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.02~1.22(2H, m), 1.45(9H,

s), 1.57~1.93(7H, m), 2.37~3.40(9H, m), 3.94(3H,

s), 4.00~4.15(3H, m), 4.39~4.89(1H, m), 7.05~

7.17(1H, m), 7.51~7.60(1H, m), 8.01~8.10(1H, m),

8.67~8.72(1H, m), 11.18~11.33 (1H, m)

MASS (m/z) : 502 (M - Boc + 1)

実施例6.2

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-メトキシメチル-β-アラニンメチルエステル

IR (フィルム) : 2910, 2850, 1725, 1670, 1620cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.03~1.26(2H, m), 1.45(9H,

s), 1.37~2.07(6H, m), 2.20~2.42(4H, m),

2.54~2.73(6H, m), 3.19~3.48(5H, m),

3.34(3H, s), 3.67(3H, s), 4.03~4.16(3H,

m), 4.33~4.49(1H, m), 6.31~6.67 (1H, m)

MASS (m/z) : 498 (M + 1)

実施例6.3

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3260, 1730, 1600 (br) cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.25~1.32(4H, m), 1.46(9H,

s), 1.70~1.75(4H, br), 1.99~2.05(4H, m),

2.27(1H, d, J = 2.4Hz), 2.35~2.41(4H, br),

2.67~2.71(2H, m), 3.28~3.31(2H, m),

3.46~3.52(2H, m), 3.85(2H, br), 4.07~

4.19(2H, m), 5.09(1H, br), 5.38 (1H, br)

実施例6.4

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカル

ボニル]-3(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3260, 1720, 1650 (br) cm⁻¹NMR (CDCl₃, δ) : 1.21~1.30(4H, m), 1.46(9H,

s), 1.55~2.07(6H, m), 2.62(3H, s), 2.20~

2.50(4H, m), 2.88~2.96(2H, m), 3.22~

3.52(4H, m), 3.85(1H, br), 3.98(1H, br),

4.13(3H, q, J = 7.1Hz), 5.38(1H, br), 5.51~

5.61(1H, m), 5.99 (1H, br)

MASS (m/z) : 447 (M + 1 - Boc)

実施例6.5

N-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-β-アラニンエチルエステル (0.5g) の酢酸エチル (5ml) 溶液に、4NHCl 酢酸エチル溶液 (5.05ml) を0℃で加え、そして反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮した。残渣、(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸 (0.74g) 及び1-ヒドロキシベンズトリアゾール (0.27g) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、そして1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.55ml) を攪拌し、0℃で加えた。周囲温度で一晩攪拌した後、この混合物を水中に注いだ。順次、全体を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃水、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてCHCl₃:MeOH = (99:1) で溶出し、精製して、N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピ

ペリジルカルボニル]-2-ヒドロキシメチル-β-アラニンエチルエステルを無色油状物として得た (0.37g, 36.9%)。

IR (フィルム) : 2970, 2930, 2850, 1720, 1645, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28(3H, t, J = 7.1Hz), 1.32

~1.46(2H, m), 1.46(9H, s), 1.53~2.14(8H,

m), 2.23~2.48(2H, m), 2.70~2.81(3H, m),

3.34~3.85(5H, m), 3.99~4.19(3H, m),

4.17(2H, q, J = 7.1Hz), 6.23(1H, d, J =

15.1Hz), 6.82(1H, dd, J = 15.2及び6.7Hz),

6.88~7.01 (1H, m)

MASS (m/z) : 496 (M + 1)

以下の化合物 [実施例6.6から7.2] は実施例6.5と同様な方法に従って得られた。

実施例6.5

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-ベンジルオキシメチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2980, 2940, 2870, 1730, 1680, 1660cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26(3H, t, J = 7.1Hz), 1.25

~1.46(5H, m), 1.46(9H, s), 1.63~1.91(4H,

m), 2.16~2.35(2H, m), 2.68~2.88(3H, m),

3.13~3.24(1H, m), 3.52~3.80(5H, m),

4.05~4.19(3H, m), 4.17(2H, q, J = 7.1Hz),

4.50(2H, s), 6.23(1H, d, J = 15.2Hz),

6.44~6.53(1H, m), 6.80(1H, dd, J = 15.2及び

6.7Hz), 7.27~7.35 (5H, m)

MASS (m/z) : 586 (M + 1)

実施例6.7

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)ベンゾイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(5)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3000, 2970, 2860, 1725, 1670, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28(3H, t, J = 7.1Hz), 1.20

~1.31(1H, m), 1.48(9H, s), 1.40~2.04(11H, m),

2.28(1H, d, J = 2.3Hz), 2.34~2.89(6H, m), 4.11~

4.31(5H, m), 5.06~5.16(1H, m), 7.21~7.54 (4H, m)

MASS (m/z) : 540 (M + 1)

実施例6.8

N-[(R)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)ベンゾイ

ル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3400, 2960, 2925, 2850, 1730, 1665,

1615 cm

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.48

(9H, s), 1.57~2.04(11H, m), 2.28(1H, d, J=2.4H

z), 2.36~2.86(6H, m), 7.12(2H, q, J=7.1Hz), 4.20~

4.28(3H, m), 5.07~5.17(1H, m), 7.23(2H, d, J=

8.2Hz), 7.27(1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.2Hz)

MASS (m/z) : 540 (M+1)

実施例69

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2-ベンジルオキシメチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2980, 2930, 2860, 1735, 1660, 1635 cm

NMR (CDCl₃, δ) : 1.01~1.20(2H, m), 1.26(3H,

t, J=7.1Hz), 1.35~1.73(10H, m), 1.45 (9H,

s), 1.79~1.91(1H, m), 2.30~2.40(2H, m),

2.60~2.73(2H, m), 2.81~2.94(2H, m),

3.06~3.23(1H, m), 3.54~3.64(3H, m),

3.68~3.79(2H, m), 4.01~4.12(3H, m),

4.17(2H, q, J=7.1Hz), 4.51(2H, s), 7.26~

7.36(5H, m)

MASS (m/z) : 588 (M+1)

実施例70

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2-ヒドロキシメチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2970, 2930, 2855, 1710, 1660, 1620 cm

NMR (CDCl₃, δ) : 1.01~1.26(2H, m), 1.28(3H,

t, J=7.1Hz), 1.45(9H, s), 1.53~1.78(6H,

m), 1.85~2.13(3H, m), 2.32~2.40(4H, m),

2.60~2.79(3H, m), 3.24~3.96(8H, m),

4.02~4.15(2H, m), 4.17(2H, q, J=7.1Hz),

6.29~6.40, 6.77~6.88 (合計で 1H, m)

MASS (m/z) : 498 (M+1)

実施例71

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2-ベンゾイルアミノメチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 3070, 2975, 2930, 2850, 1725, 1640 cm

NMR (CDCl₃, δ) : 1.00~1.33(3H, m), 1.30(3H,

t, J=7.1Hz), 1.45(9H, s), 1.52~1.83(7H,

m), 1.90~2.12(2H, m), 2.53~2.44(3H, m),

2.60~2.73(2H, m), 2.83~2.95(1H, m),

3.12~3.41(3H, m), 4.02~4.14(6H, m),

4.20(2H, q, J=7.1Hz), 6.92~7.04(1H, m),

7.42~7.57(4H, m), 7.83~7.86 (2H, m)

MASS (m/z) : 601 (M+1)

実施例72

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2-アセチルアミノメチル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2920, 2850, 1720, 1650 cm

NMR (CDCl₃, δ) : 1.01~1.21(2H, m), 1.28(3H,

t, J=7.1Hz), 1.45(9H, s), 1.37~1.98(11H,

m), 2.02(3H, s), 2.27~2.43(3H, m), 2.62~
2.84(3H, m), 3.05~3.36(3H, m), 3.73~
4.23(8H, m), 6.89~7.04 (1H, m)

MASS (m/z) : 539 (M + 1)

実施例 7.3

N-ベンジル-3-シクロプロピル-β-アラニン(1.35 g), 10% Pd-C (0.27 g) 及びギ酸アンモニウム (1.72 g) のエタノール (15ml) 中混合物を大気圧で2時間水素添加した。触媒をろ過して除去した後、ろ液を真空中で濃縮した。残渣、(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボン酸 (2 g) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.74 g) をジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、そして1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (1ml) を攪拌し乍ら0℃で加えた。周囲温度で一夜攪拌した後、この混合物を水中に注いだ。順次、全体を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃水、水及び食塩水で洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥し、そして真空中で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてn-ヘキサン: AcOEt = (1:2) で溶出し精製して、N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボニル]-3-シクロプロピル-β-アラニンメチルエステルを無色油状物として得た (2.58 g, 93.5%)。

IR (フィルム) : 3300, 3080, 2980, 2930, 2960, 1725,
1650, 1600 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.20~0.57(4H, m), 0.92~1.09
(1H, m), 1.22~1.57(8H, m), 1.46(9H, s),
1.69~1.81(3H, m), 1.85~2.05(1H, m),
2.21~2.39(2H, m), 2.57~2.83(4H, m),
3.25~3.73(3H, m), 4.07~4.18(5H, m),
6.23(1H, d, J = 15.3 Hz), 6.82(1H, dd, J =
15.3及び6.6 Hz), 6.79~6.93 (1H, m)

MASS (m/z) : 506 (M + 1)

次の化合物は実施例 7.3と同様な方法に従って得られた。

実施例 7.4

N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジンカルボニル]-3-シクロプロピル-β-アラニンエチルエステル

IR (フィルム) : 2980, 2920, 2850, 1715, 1650, 1620 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.20~0.57(4H, m), 0.96~1.20
(2H, m), 1.23~1.31(4H, m), 1.40~1.74(9H, m), 1.45(9H, s), 1.89~2.41(4H, m), 2.56~
2.75(4H, m), 3.20~3.39(1H, m), 3.49~
3.65(2H, m), 3.85~4.20(5H, m), 6.50~
6.84(1H, m)

MASS (m/z) : 508 (M + 1)

実施例 7.5

LiOH (0.11 g) のH₂O (10ml) 溶液をN-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボニル]-3(R)-(3,4-ジメトキシフェニル)-β-アラニンメチルエステル (1.83 g) のデトラヒドロフラン (10ml) - EtOH (10ml) 溶液に0℃で加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、そして溶媒を真空中で留去した。残渣を酢酸エチル-水に溶解し、そして10% KHSO₄水で酸性とした。全体を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空中で留去して、N-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジンカルボニル]-3(R)-(3,4-ジメトキシフェニル)-β-アラニンを無

色油状物として得た (1.33 g, 74.4%)。

IR (フィルム) : 2980, 2930, 2850, 1720, 1645 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.18~1.33(2H, m), 1.39(9H, s), 1.64~1.91(8H, m), 2.17~2.46(5H, m), 2.57~3.19(4H, m), 3.70(3H, s), 3.73(3H, s), 3.90~4.08(5H, m), 4.17~4.46(1H, m), 6.43(1H, d, J = 15.1Hz), 6.61(1H, dd, J = 15.1及び6.4Hz), 6.45~6.85(3H, m), 7.83(1H, d, J = 8.4Hz), 12.09 (1H, s)

MASS (m/z) : 602 (M + 1)

以下の化合物【実施例76から102】は実施例75と同様な方法に従って得られた。

実施例76

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(R)-(4-メトキシフェネチル)-β-アラニン

IR (フィルム) : 2950, 2890, 2820, 1690, 1630 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.18~1.47(4H, m), 1.39(9H, s), 1.60~1.95(8H, m), 2.11~2.44(5H, m), 2.57~2.84(3H, m), 3.71(3H, s), 3.90~4.08(4H, m), 4.21~4.44(1H, m), 6.43(1H, d, J = 15.2Hz), 6.66(1H, dd, J = 15.2及び6.4Hz), 6.82(2H, d, J = 8.6Hz), 7.07(2H, d, J = 8.6Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.4Hz), 12.08 (1H, br)

MASS (m/z) : 572 (M + 1)

実施例77

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-メトキシメチル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3000, 2955, 2900, 1720, 1660 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.06~1.33(2H, m), 1.39(9H, s), 1.55~1.83(7H, m), 2.15~2.41(6H, m), 2.64~2.84(2H, m), 3.23(3H, s), 3.77~3.97(4H, m), 4.11~4.40(2H, m), 6.42(1H, d, J = 15.2Hz), 6.55~6.66(1H, m), 7.84~7.93 (1H, m)

MASS (m/z) : 482 (M + 1)

実施例78

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3-シクロプロピル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3280, 2980, 2920, 2850, 1700, 1640 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.08~0.43(2H, m), 1.17~1.32(2H, m), 1.29~1.85(13H, m), 1.29(9H, s), 2.11~2.45(3H, m), 2.59~3.04(2H, m), 3.51~3.70(1H, m), 3.90~4.08(3H, m), 6.43(1H, d, J = 15.2Hz), 6.60(1H, dd, J = 15.2及び6.5Hz), 7.82(1H, d, J = 8.4Hz), 12.08 (1H, br)

MASS (m/z) : 478 (M + 1)

実施例79

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2-ヒドロキシメチル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3300, 2930, 2870, 1720, 1650, 1600 cm⁻¹
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.08~1.44(6H, m), 1.39(9H, s), 1.50~1.87(5H, m), 2.11~2.40(2H, m), 2.57~3.25(5H, m), 3.53(2H, d, J =

5.7Hz)、3.90~4.01(3H, m)、4.18~4.42(1H, m)、6.40~6.68(2H, m)、7.95~8.00 (1H, m)

MASS (m/z) : 468 (M+1)

実施例8.0

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3-エチニル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3270, 2925, 2855, 1720, 1650, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.17~1.32(2H, m)、1.37

(9H, s)、1.39~1.86(7H, m)、2.11~2.40(2H,

m)、2.55~3.11(6H, m)、3.21(1H, d, J =

2.3Hz)、3.90~3.98(2H, m)、4.13~4.45(1H,

m)、4.75~4.88(1H, m)、6.42(1H, d, J =

15.3Hz)、6.60(1H, dd, J =15.3及び6.3Hz)、

8.43 (1H, d, J =8.0Hz)

MASS (m/z) : 462 (M+1)

実施例8.1

N-[(S)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3-エチニル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3260, 2925, 2850, 1720, 1645 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.17~1.32(2H, m)、1.39

(9H, s)、1.39~1.85(6H, m)、2.10~2.40(2H,

m)、2.55~2.83(6H, m)、3.21(1H, d, J =

2.3Hz)、3.91~4.01(3H, m)、4.14~4.44(1H,

m)、4.76~4.89(1H, m)、6.42(1H, d, J =

15.2Hz)、6.55~6.64(1H, m)、8.42 (1H, d, J

=8.2Hz)

MASS (m/z) : 462 (M+1)

実施例8.2

N-[1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-4-ビペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3220, 2925, 2880, 1715, 1645, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.10~1.51(4H, m)、1.39

(9H, s)、1.65~1.71(4H, m)、2.23~2.43(2H,

m)、2.57(2H, d, J =7.3Hz)、2.65~2.87(3H,

m)、2.93~3.10(1H, m)、3.19(1H, d, J =

2.3Hz)、3.91~4.13(3H, m)、4.28~4.41(1H,

m)、4.75~4.89(1H, m)、6.42(1H, d, J =

15.2Hz)、6.61(1H, dd, J =15.2及び6.4Hz)、

8.32 (1H, d, J =8.2Hz)

MASS (m/z) : 462 (M+1)

実施例8.3

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチニル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

NMR (CDCl₃, δ) : 1.44(9H, s)、1.45~2.20(4H,

m)、2.20~2.55(2H, m)、2.55~2.90(3H, m)、

3.05~3.40(3H, m)、3.40~4.05(4H, m)、

4.20~4.70(1H, m)、5.00~5.20(1H, m)、

6.20~6.45(1H, m)、6.60~7.20(2H, m)、

7.35~7.65 (1H, m)

MASS (m/z) : 334 (M+1-Boc)

実施例8.4

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-メタクロロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3-(S)-エチニル-β-アラニン

IR (ニート) : 1730, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.10~1.40(2H, m), 1.40~2.20(7H, m), 1.49(9H, s), 1.84(3H, d, J = 1.4Hz), 2.27(1H, d, J = 2.4Hz), 2.35~3.20(7H, m), 3.85~4.20(3H, m), 4.45~4.85(1H, m), 4.95~5.15(1H, m), 5.15~5.30 (1H, m)

実施例8.5

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリ

ジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3,3-ジメチル-β-アラニン

IR (フィルム) : 1730, 1650 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.39(6H, s), 1.46(9H, s), 1.50~2.45(11H, m), 2.45~3.05(4H, m), 3.05~3.40(1H, m), 3.60~4.70(6H, m), 6.10~6.60(1H, m), 6.60~6.95 (1H, m)

実施例8.6

N-[(R)-1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(1R*, 2S*)-シクロプロパン-1-イル-カルボニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3-(S)-エチニル-β-アラニン

IR (ニート) : 1720, 1650 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 0.50~1.35(6H, m), 1.35~2.20(10H, m), 1.45(9H, s), 2.20~2.45(2H, m), 2.45~3.10(4H, m), 3.10~4.60(7H, m), 4.95~5.20(1H, m), 6.45~6.95 (1H, br)
MASS (m/z) : 476 (M + 1)

実施例8.7

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-3-メチル-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

IR (ヌジヨール) : 1660 cm⁻¹
NMR (CDCl₃, δ) : 1.15~1.60(2H, m), 1.47(9H, s), 1.60~2.45(9H, m), 2.45~2.90(5H, m), 2.90~3.25(2H, m), 3.45~4.70(6H, m),

4.90~5.20(1H, m), 5.74 (1H, s)
MASS (m/z) : 476 (M + 1)

実施例8.8

3-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (フィルム) : 3250, 3000, 2925, 2850, 1700, 1650 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.09~1.49(3H, m), 1.39(9H, s), 1.38~1.81 (4H, m), 1.91~2.03(1H, m), 2.20~2.46(2H, m), 2.64~2.86(3H, m), 2.97~3.15(1H, m), 3.87~4.11 (3H, m), 4.13~4.53(1H, m), 6.43~6.69(2H, m), 7.42(1H, t, J = 7.9Hz), 7.62(1H, d, J = 7.7Hz), 7.82(1H, d, J = 8.0Hz), 8.24(1H, s), 10.17 (1H, s)

MASS (m/z) : 486 (M + 1)

実施例8.9

4-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (フィルム) : 3000, 2925, 2850, 1700, 1670, 1650 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.14~1.49(3H, m), 1.39(9H, s), 1.39~1.80(5H, m), 1.91~2.03(1H, m), 2.22~2.37(1H, m), 2.63~2.84(3H, m), 2.97~3.21(1H, m), 3.87~4.12(3H, m), 4.18~4.35(1H, m), 6.42~6.69(2H, m), 7.71(2H, d, J = 8.7Hz), 7.79(2H, d, J = 8.7Hz), 10.29(1H, s), 12.41~12.60 (1H, br)

MASS (m/z) : 486 (M + 1)

実施例9.0

2-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-
アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (フィルム) : 3000, 2930, 2860, 1720, 1660, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.11~1.53(5H, m), 1.39

(9H, s), 1.91~2.48(4H, m), 2.60~3.10(6H,

m), 3.86~4.14(4H, m), 6.46(1H, d, J =

7.1Hz), 6.55~6.69(1H, m), 7.15(1H, t, J =

7.1Hz), 7.58(1H, t, J = 7.1Hz), 7.98(1H,

d, J = 8.1Hz), 8.44(1H, d, J = 8.1Hz),

11.30 (1H, br)

MASS (m/z) : 486 (M + 1)

実施例9.1

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-
アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-ベンジルオキシメチル-β-ア
ラニン

IR (フィルム) : 3300, 2960, 2930, 2860, 1720, 1670,

1650 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.10~1.33(2H, m), 1.39

(9H, s), 1.39~1.83(8H, m), 2.12~2.40(2H,

m), 2.57~2.84(4H, m), 3.20~3.30(1H, m),

3.57(2H, d, J = 6.1Hz), 3.88~4.01(3H, m),

4.18~4.41(1H, m), 4.46(2H, s), 6.42(1H,

d, J = 15.2Hz), 6.60(1H, dd, J = 15.2及び

6.4Hz), 7.27~7.38(5H, m), 7.93~8.00(1H,

m), 12.31 (1H, br)

MASS (m/z) : 558 (M + 1)

実施例9.2

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)ベンゾイ
ル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3380, 3000, 2930, 2860, 1720, 1650,

1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.33~1.99(8H, m), 1.41

(9H, s), 2.24~2.80(2H, m), 2.55~2.80(6H, m),

3.19(1H, d, J = 2.3Hz), 3.40~3.63(1H, m), 4.01~

4.12(2H, m), 4.27~4.45(1H, m), 4.74~4.87(1H, m),

7.13~7.21(2H, m), 7.26~7.37(2H, m), 8.33~8.46(1H,

m), 12.33~12.47 (1H, br)

MASS (m/z) : 512 (M + 1)

実施例9.3

N-[(R)-1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)ベンゾイ
ル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3350, 2925, 2850, 1720, 1655, 1605 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.41(9H, s), 1.41~1.91

(10H, m), 2.22~2.40(1H, m), 2.51~3.00(7H, m),

3.18(1H, d, J = 2.3Hz), 4.01~4.12(2H, m), 4.74~

4.86(1H, m), 7.30(4H, s), 8.37~8.48(1H, m),

12.35~12.41 (1H, br)

MASS (m/z) : 512 (M + 1)

実施例9.4

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノ
イル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-メトキシメチル-β-アラニン

IR (フィルム) : 2950, 2900, 1730, 1660, 1640 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.87~1.08(2H, m), 1.38

(9H, s), 1.26~1.83(9H, m), 2.11~2.41(6H, m), 2.55~2.74(2H, m), 2.84~3.14(2H, m), 3.24(3H, s), 3.71~3.95(4H, m), 4.13~4.35(2H, m), 7.82~7.91(1H, m), 12.06~12.29 (1H, br)

MASS (m/z) : 384 (M - Boc + 1)

実施例9.5

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3-シクロプロピル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3400, 3000, 2910, 2855, 1700, 1640,

1620 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.11~0.46(4H, m), 0.84~1.08(3H, m), 1.23~1.44(5H, m), 1.38(9H, s), 1.53~1.82(5H, m), 2.11~2.45(5H, m), 2.51~2.75(2H, m), 2.86~3.09(1H, m), 3.56~3.80(2H, m), 3.86~3.97(2H, m), 4.13~4.39(1H, m), 7.80~7.90 (1H, m)

MASS (m/z) : 480 (M + 1)

実施例9.6

3-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (フィルム) : 3260, 3000, 2930, 2850, 1700, 1660,

1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.84~1.07(1H, m), 1.39(9H, s), 1.37~1.50(4H, m), 1.60~1.80(5H, m), 1.91~1.99(1H, m), 2.31~2.41(2H, m), 2.51~2.79(4H, m), 2.93~3.31(1H, m), 3.79~4.00(3H, m), 4.12~4.51(1H, m),

7.42(1H, d, J = 7.6Hz), 7.62(1H, d, J = 7.6Hz), 7.76~7.85(1H, m), 8.23(1H, s), 10.16 (1H, d, J = 3.7Hz)

MASS (m/z) : 388 (M - Boc + 1)

実施例9.7

4-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (フィルム) : 2930, 2850, 1760, 1600 cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.87~1.05(1H, m), 1.38(9H, s), 1.37~1.50(5H, m), 1.60~1.80(4H, m), 1.91~2.04(1H, m), 2.31~2.40(2H, m), 2.51~2.79(4H, m), 2.95~3.22(1H, m), 3.77~3.96(3H, m), 4.12~4.49(1H, m), 7.70(2H, d, J = 8.0Hz), 7.89(2H, d, J = 8.4Hz), 10.28 (1H, s)

MASS (m/z) : 388 (M - Boc + 1)

実施例9.8

2-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (フィルム) : 2925, 2855, 1720, 1660, 1600cm⁻¹

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.83~1.09(2H, m), 1.38(9H, s), 1.38~1.78(6H, m), 1.99~2.16(1H, m), 2.26~2.41(3H, m), 2.58~3.06(5H, m), 3.68~4.56(6H, m), 7.15(1H, t, J = 7.4Hz), 7.51~7.60(1H, m), 7.9(1H, d, J = 8.9Hz), 8.41 (1H, t, J = 7.3Hz)

MASS (m/z) : 488 (M + 1)

実施例9.9

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-ベンジルオキシメチル-β-アラニン
 IR (フィルム) : 3400、2930、2855、1720、1660、1630 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.83~1.09(2H, m)、1.23~1.49(8H, m)、1.38(9H, s)、1.52~1.85(4H, m)、2.25~2.37(2H, m)、2.57~2.77(4H, m)、2.93~3.11(1H, m)、3.55~3.62(2H, m)、3.69~3.97(3H, m)、4.18~4.40(1H, m)、4.46(2H, s)、7.26~7.37(5H, m)、7.89~7.99 (1H, m)

MASS (m/z) : 560 (M + 1)

実施例100

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-ヒドロキシメチル-β-アラニン
 IR (フィルム) : 2930、2860、1720、1660、1620 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.86~1.08(2H, m)、1.38(9H, s)、1.58~1.85(11H, m)、2.13~2.37(3H, m)、2.51~3.25(5H, m)、3.53(2H, d, J = 5.1Hz)、3.71~3.96(4H, m)、4.13~4.39(1H, m)、7.94~8.03 (1H, m)

MASS (m/z) : 470 (M + 1)

実施例101

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-ベンゾイルアミノメチル-β-アラニン
 IR (フィルム) : 3280、3050、2920、2850、1710、1620 cm^{-1}
 NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.84~1.05(2H, m)、1.38(9H, s)、1.35~1.46(4H, m)、1.60~1.70(4H, m)、1.76~1.86(1H, m)、2.27~2.38(2H, m)、

2.51~3.15(6H, m)、3.24~3.52(4H, m)、3.74~3.95(3H, m)、4.13~4.40(1H, m)、7.43~7.54(3H, m)、7.81~7.84(2H, m)、8.00~8.11(1H, m)、8.51~8.60 (1H, m)

MASS (m/z) : 573 (M + 1)

実施例102

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリ

ジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-アセチルアミノメチル-β-アラニン

IR (フィルム) : 3325、2920、2850、1720、1640 cm^{-1}

NMR (DMSO-d₆, δ) : 0.86~4.08(2H, m)、1.17(9H, s)、1.17~1.47(4H, m)、1.60~1.71(5H, m)、1.91(3H, s)、2.28~2.40(2H, m)、2.51~2.94(6H, m)、3.14~3.44(4H, m)、3.76~4.39(4H, m)、7.89~8.03 (2H, m)

MASS (m/z) : 511 (M + 1)

実施例103

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3 (S) -エチニル-β-アラニン (0.6g)、n-ペンチルアルコール (0.16ml) 及びN,N-ジメチルアミノピリジン (16mg) のジクロロメタン (6ml) 中混合物に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.27g) を0℃で加えた。室温で一夜攪拌した後、溶液を真空中で留去した。残渣を水中に注ぎ、そして酢酸エチルで出した。順次、抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水、水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥しそして真空中で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてAcOEt：ヘキサン= (1：1) で溶出し精製して、N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン n-ペンチルエ

ステルを無色の油状物として得た (0.65g, 94.0%)。

IR (フィルム) : 2900, 2825, 1710, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 0.89~0.97(3H, m), 1.26~1.40(7H, m), 1.46(9H, s), 1.61~1.79(6H, m), 1.92~2.05(1H, m), 2.28(1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 2.24~2.38(2H, m), 2.68~2.83(4H, m), 3.23~3.39(2H, m), 3.64~4.26(6H, m), 5.05~5.16(1H, m), 6.22(1H, d, $J = 15.2\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J = 15.2$ 及び6.6Hz), 7.07~7.16(1H, m)

MASS (m/z) : 532 ($M + 1$)

以下の化合物 [実施例104から107] は実施例103と同様な方法に従って得られた。

実施例104

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニン n-ブチルエステル

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.96(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.33(2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.36~1.45(3H, m), 1.46(9H, s), 1.56~1.77(4H, s), 1.90~2.05(2H, m), 2.20~2.31(2H, m), 2.28(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.60~2.81(4H, m), 4.06~4.18(5H, m), 5.05~5.13(1H, m), 6.23(1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J = 6.7$ 及び15.1Hz)

MASS (m/z) : 518 ($M + 1$)

実施例105

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニン n-ブチルエステル

IR (フィルム) : 2930, 2850, 1730, 1650, 1600 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 1.26~1.40(2H, m), 1.46(9H, s), 1.45~1.89(8H, m), 1.95~2.04(1H, m), 2.20~2.39(1H, m), 2.25(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.67~2.91(4H, m), 2.97(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.20~3.41(1H, m), 4.07~4.17(3H, m), 4.36(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.01~5.13(1H, m), 6.23(1H, d, $J = 15.2\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J = 15.2$ 及び6.7Hz), 7.21~7.51(6H, m)

MASS (m/z) : 566 ($M + 1$)

実施例106

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]- β -アラニン n-ブチルエステル

IR (フィルム) : 2920, 2855, 1725, 1680, 1650, 1600 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ) : 0.94(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.27~1.79(12H, m), 1.46(9H, s), 1.90~2.01(1H, m), 2.23~2.36(2H, m), 2.52(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.70~2.81(2H, m), 3.29(1H, dd, $J = 13.5$ 及び9.3Hz), 3.65~3.76(3H, m), 4.10(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.00~4.20(3H, m), 6.22(1H, d, $J = 15.2\text{Hz}$), 6.55~6.68(1H, m), 6.81(1H, dd, $J = 15.2$ 及び6.7Hz)

MASS (m/z) : 494 ($M + 1$)

実施例107

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノ

イル]-3-ビペリジルカルボニル]-2(S)-アセチルアミノ-β-アラニン-
ペンチルエステル

I R (フィルム) : 2910, 2850, 1720, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 0.91 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.00

~1.22 (2H, m), 1.31~1.36 (4H, m), 1.45 (9H, s),

1.40~1.77 (13H, m), 2.04~2.09 (3H, m), 2.34~2.51 (3H,

m), 2.60~2.74 (2H, m), 3.20~3.49 (2H, m), 3.57~

3.75 (2H, m), 4.02~4.25 (5H, m), 4.57~4.80 (1H, m),

6.88~7.20 (1H, m)

MASS (m/z) : 467 (M - Boc + 1)

実施例108

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-
アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン (0.5g) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に攪拌し、K₂CO₃ (75mg) を0℃で加え、15分間攪拌し、そしてこの混合物にジメチルホルムアミド (3ml) 中のピバル酸ウ化メチルエステル (0.61g) を加えた。室温で1時間攪拌した後、混合物を水中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。順次、抽出物を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして真空下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけてCHCl₃:MeOH = (98:2) で溶出し精製して、N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-

エチニル-β-アラニン-β-バロイルオキシメチルエステルを無色油状物として得た(0.37g, 59.3%)。

I R (フィルム) : 2960, 2920, 2850, 1745, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.22 (9H, s), 1.32~1.60 (3H,

m), 1.46 (9H, s), 1.69~1.80 (3H, m), 1.89~

2.03 (2H, m), 2.16~2.40 (5H, m), 2.28 (1H,

d, J = 2.4 Hz), 2.70~2.85 (4H, m), 3.33~

3.51 (1H, m), 4.04~4.18 (3H, m), 5.04~

5.17 (1H, m), 5.77 (2H, s), 6.24 (1H, d, J

= 15.1 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 15.1 及び 6.6 Hz)

MASS (m/z) : 576 (M + 1)

次の化合物は実施例108と同様な方法に従って得られた。

実施例109

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-ア
クリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-β-アラニン-β-バロイルオキシメチ
ルエステル

I R (フィルム) : 2960, 2930, 2855, 1750, 1670, 1650,
1600 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 1.21 (9H, s), 1.21~2.05 (8H,
m), 1.46 (9H, s), 2.21~2.39 (2H, m),

2.58 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.70~2.83 (2H, m),

3.23~3.78 (5H, m), 4.07~4.20 (3H, m),

5.76 (2H, d, J = 2.4 Hz), 6.22 (1H, d, J =

15.2 Hz), 6.65~6.79 (1H, m), 6.81 (1H, dd, J

= 15.2 及び 6.7 Hz)

MASS (m/z) : 552 (M + 1)

実施例110

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-
アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2-ヒドロキシメチル-β-アラニ
ン (0.24g) の酢酸エチル (2ml) 溶液に、4 N HCl 酢酸エチル溶液 (1.3ml)
I) を0℃で加え、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。沈殿をろ過
しそしてジエチルエーテルで洗浄して、N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(
E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2-ヒドロキシメチル-β-
アラニン塩酸塩を得た(0.17g, 82.0%)。

I R (KBrペレット) : 3440, 2947, 2866, 1728, 1659 cm^{-1}

NMR (D₂O, δ) : 1.40~1.83(7H, m), 1.92~2.08(4H, m), 2.40~2.69(4H, m), 2.78~2.92(2H, m), 2.99~3.29(3H, m), 3.38~3.55(3H, m), 3.78(2H, d, J = 5.9Hz), 3.92~4.18(1H, m), 4.25~4.37(1H, m), 6.46(1H, dd, J = 15.8Hz), 6.58~6.71 (1H, m)

MASS (m/z) : 368 (M 遊離+1)

以下の化合物 [実施例111から124] は実施例110と同様な方法に従って得られた。

実施例111

N-[1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニン塩酸塩

IR (KBrペレット) : 2954, 2729, 2360, 2337, 1724,

1655 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.52~1.75(4H, m), 1.84~1.93(2H, m), 2.01~2.07(2H, m), 2.51~2.68(2H, m), 2.74(1H, d, J = 2.3Hz), 2.85(2H, dd, J = 7.0及び2.9Hz), 3.00~3.25(3H, m), 3.40~3.51(2H, m), 4.08~4.20(1H, m), 4.39~4.49(1H, m), 4.64~4.98(3H, m), 6.46(1H, d, J = 15.6Hz), 6.64 (1H, dd, J = 15.6及び6.2Hz)

MASS (m/z) : 362 (M 遊離+1)

[α]_D²⁵ = -37.97° (C=1.0, MeOH)

実施例112

3-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]アミノ安息香酸塩酸塩

IR (KBrペレット) : 2951, 2862, 2729, 1711, 1655 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.50~2.10(10H, m), 2.36~2.76(2H, m), 2.91~3.70(5H, m), 3.84~4.49(2H, m), 6.46(1H, dd, J = 15.5及び2.2Hz), 6.56~6.72(1H, m), 7.48 (1H, td, J = 7.9及び2.2Hz), 7.66(1H, d, J = 8.3Hz), 7.79(1H, d, J = 6.6Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.8Hz)

MASS (m/z) : 386 (M 遊離+1)

実施例113

4-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]アミノ安息香酸塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3425, 2947, 2862, 2729, 1691, 1655 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.47~2.10(8H, m), 2.29~2.79(3H, m), 2.89~4.46(8H, m), 6.39~6.72(2H, m), 7.56(2H, d, J = 8.7Hz), 7.97 (2H, dd, J = 8.8及び2.1Hz)

MASS (m/z) : 386 (M 遊離+1)

[α]_D²⁵ = -34.70° (C=1.0, MeOH)

実施例114

2-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジルカルボニル]アミノ安息香酸塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3425, 2947, 2862, 2821, 2727, 1682, 1657 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.51~2.16(9H, m), 2.40~2.80(2H, m), 2.95~3.50(6H, m), 3.62~4.08(2H, m), 6.44~6.69(2H, m), 7.26~7.36(1H, m), 7.53~7.66(1H, m), 7.87~8.03 (2H, m)

MASS (m/z) : 386 (M 遊離+1)

$[\alpha]_D^{25} = -7.53^\circ$ (C=1.0, MeOH)

実施例115

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)ベンゾイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

I R (KBrペレット) : 2721, 1728, 1655, 1599, 1579 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.32~1.47(1H, m), 1.54~1.99

(8H, m), 2.33~2.46(1H, m), 2.54~2.65(3H,

m), 2.80~3.07(5H, m), 3.19(1H, d, J=2.0Hz),

3.30~3.40(2H, m), 4.32~4.44(1H, m), 4.73~4.87(1H,

m), 7.21~7.45(4H, m), 8.49~8.57 (1H, m)

MASS (m/z) : 412 (M⁺遊離+1)

$[\alpha]_D^{25} = -40.47^\circ$ (C=1.0, MeOH)

実施例116

N-[(R)-1-[4-(4-ピペリジル)ベンゾイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

I R (KBrペレット) : 2929, 1728, 1649, 1605 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.30~1.97(9H, m), 2.25~2.41

(1H, m), 2.54~2.64(2H, m), 2.82~3.08(5H, m),

3.19(1H, d, J=2.3Hz), 3.29~3.41(2H, m), 4.24~

4.44(1H, m), 4.75~4.87(1H, m), 7.29(2H, d, J=

8.3Hz), 7.35(2H, d, J=8.3Hz), 8.43~8.51(1H, m),

8.95~9.11 (2H, br)

MASS (m/z) : 412 (M⁺遊離+1)

$[\alpha]_D^{25} = 49.77^\circ$ (C=1.0, MeOH)

実施例117

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンフェネチルエステル塩酸塩

I R (KBrペレット) : 3412, 3278, 3028, 2951, 2864,

2725, 1734, 1655 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.46~2.27(9H, m), 2.41~3.43

(12H, m), 3.56~3.72(2H, m), 4.10~4.64(4H, m),

6.53~6.88(2H, m), 7.25~7.35 (5H, m)

MASS (m/z) : 466 (M⁺遊離+1)

実施例118

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-β-アラニン n-ブチルエステル塩酸塩

I R (KBrペレット) : 3415, 3059, 2956, 2870, 2725,

1730, 1653 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.25~

1.85(10H, m), 1.93~2.09(3H, m), 2.39~

2.69(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.4Hz), 2.92~

3.27(2H, m), 3.10 (2H, td, J=12.7及び2.8H

z), 3.32~3.53(4H, m), 3.93~4.40(2H, m),

4.12(2H, t, J=6.5Hz), 6.48(1H, d, J=

15.5Hz), 6.66 (1H, dd, J=15.5及び6.2Hz)

MASS (m/z) : 394 (M⁺遊離+1)

実施例119

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-β-アラニン 1-(シクロヘキシルオキシカルボニル)エチルエステル塩酸塩

I R (KBrペレット) : 3425, 3377, 3271, 3070, 2941, 2862,

2810, 2729, 1757, 1653 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.19~2.08(18H, m), 1.50(3H, d,

J=5.3Hz), 2.34~2.62(5H, m), 2.80~2.93(1H,

m), 3.03~3.15(3H, m), 3.25~3.63(4H, m),

4.00~4.49(2H, m), 4.56~4.66(1H, m),

6.49(1H, d, J = 15.6 Hz), 6.66(1H, dd, J = 15.6 及び 6.2 Hz), 6.61~6.71 (1H, m)

MASS (m/z) : 508 (M⁺遊離+1)

実施例120

(-)-N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3-シクロプロピル-β-アラニン塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3444, 3392, 3076, 3008, 2949, 2866, 2731, 1732, 1716, 1649, 1622 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 0.24~0.34(2H, m), 0.93~1.09

(1H, m), 1.36~1.84(9H, m), 1.91~2.03(3H, m),

2.32~2.82(9H, m), 2.92~3.03(3H, m), 3.11~3.46(2H,

m), 3.53~3.65(1H, m), 3.76~3.93(1H, m), 4.08~

4.27(1H, m)

MASS (m/z) : 380 (M⁺遊離+1)

実施例121

3-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3444, 2949, 2866, 2731, 1713, 1684, 1653, 1614 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.23~1.69(7H, m), 1.81~2.11

(6H, m), 2.42~2.75(3H, m), 2.85~3.31(3H, m),

3.37~3.56(2H, m), 3.79~4.36(2H, m), 7.48(1H, td,

J = 7.9 及び 2.9 Hz), 7.64~7.69(1H, m), 7.76~7.80(1H, m), 8.02 (1H, s)

MASS (m/z) : 388 (M⁺+1)

実施例122

4-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]

アミノ安息香酸塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3101, 2947, 2862, 1691 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.28~1.69(6H, m), 1.77~2.09

(5H, m), 2.40~2.78(4H, m), 2.84~2.98(2H,

m), 3.11~3.46(4H, m), 3.78~4.31(2H, m),

7.58(2H, dd, J = 8.7 及び 1.4 Hz), 8.00 (2H, dd,

J = 8.7 及び 1.8 Hz)

MASS (m/z) : 388 (M⁺遊離+1)

[α]_D²⁵ = -24.4° (C = 1.0, MeOH)

実施例123

2-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]

アミノ安息香酸塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3417, 2947, 2862, 2731, 1686, 1609 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.28~2.09(11H, m), 2.49~2.76

(2H, m), 2.86~3.49(6H, m), 3.51~4.40(4H,

m), 7.30(1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62(1H, t,

J = 7.9 Hz), 7.89~8.02 (2H, m)

MASS (m/z) : 388 (M⁺遊離+1)

[α]_D²⁵ = -8.85° (C = 1.0, MeOH)

実施例124

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-ヒドロキシメチル-β-アラニン塩酸塩

IR (KBrペレット) : 3419, 3064, 2945, 2866, 1726, 1643, 1620 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.36~2.09(13H, m), 2.38~2.53

(3H, m), 2.81~3.03(4H, m), 3.12~3.52(5H,

m), 3.78(2H, d, J = 5.9 Hz), 3.86~3.93(1H,

m), 4.11~4.30 (1H, m)

MASS (m/z) : 370 (M + 1)

実施例1.2.5

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリルカルボニル]-3(R)-(3,4-ジメトキシフエネチル)-β-アラニン(1.33g)の酢酸エチル (10ml) 溶液に、4N HCl 1,4-ジオキサン溶液 (5.53ml) を0℃で加え、そしてこの反応混合物を室温で3時間攪拌した。沈殿をろし、ジエチルエーテルで洗浄しそして水に溶解し、飽和NaHCO₃水で中和し、樹脂HP-20を使用しイソプロパノール : H₂O = (1:1)で溶出して脱塩し、次いで凍結乾燥して、N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリルカルボニル]-3(R)-(3,4-ジメトキシフエネチル)-β-アラニンを白色粉末として得た (0.88g, 79.4%)。

I R (ヌジヨール) : 3400, 1635, 1600 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.41~2.05(10H, m), 2.18~2.68

(4H, m), 2.40(2H, d, J = 7.3Hz), 2.97~

3.12(4H, m), 3.23~3.50(3H, m), 3.82(3H,

s), 3.85(3H, s), 3.87~4.20(3H, m), 6.38~

6.68(2H, m), 6.80~6.98 (3H, m)

MASS (m/z) : 502 (M + 1)

[α]_D²⁰ = -48.7° (C=1.0, MeOH)

以下の化合物 [実施例1.2.6から1.4.3] は実施例1.2.5と同様な方法に従って得られた。

実施例1.2.6

N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリルカルボニル]-3(R)-(4-メトキシフエネチル)-β-アラニン

I R (ヌジヨール) : 3445, 1645, 1600 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.41~2.05(10H, m), 2.18~2.68

(4H, m), 2.40(2H, d, J = 7.3Hz), 2.97~

3.12(4H, m), 3.23~3.50(3H, m), 3.82(3H,

s), 3.85(3H, s), 3.87~4.20(3H, m), 6.38~
6.68(2H, m), 6.80~6.98 (3H, m)

MASS (m/z) : 472 (M + 1)

元素分析, C₃₀H₃₇N₃O₅・0.3H₂Oとして、

計算値: C 65.47, H 7.94, N 8.81

実験値: C 65.36, H 7.92, N 8.92

実施例1.2.7

N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリルカルボニル]-3(S)-メトキシメチル-β-アラニン

I R (KBrペレット) : 2939, 2862, 1652 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.45~1.88(6H, m), 1.93~2.12
(3H, m), 2.26~2.67(4H, m), 2.92~3.23(3H,

m), 3.36(3H, s), 3.31~3.49(4H, m), 3.90~4.20(2H,

m), 4.27~4.39(2H, m), 6.47(1H, d, J = 15.7Hz),

6.59~6.72 (1H, m)

MASS (m/z) : 382 (M + 1)

実施例1.2.8

(-)-N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリルカルボニル]-3-シクロプロピル-β-アラニン

I R (KBrペレット) : 3444, 3392, 3082, 3012, 2949,
2862, 1653 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 0.20~0.32(2H, m), 0.39~0.59

(2H, m), 0.93~1.01(1H, m), 1.45~2.08(9H, m),

2.40~2.67(4H, m), 2.96~3.65(7H, m), 3.88~4.27(2H,

m), 6.48(1H, d, J = 15.7Hz), 6.65 (1H, dt, J = 15.7及

7.5.89Hz)

MASS (m/z) : 378 (M + 1)

[α]_D²⁰ = -73.6° (C=1.0, MeOH)

元素分析, $C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ として、

計算値: C 58.09, H 8.53, N 10.16

実験値: C 58.32, H 8.45, N 10.16

(+)-N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリカルボニル]-3-シクロプロピル-β-アラニン

IR (KBrペレット): 3471, 3412, 3365, 3802, 3007,

2949, 2862, 1653 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 0.18~0.35(2H, m), 0.38~0.58

(2H, m), 0.90~1.08(1H, m), 1.42~2.12(9H, m),

2.33~2.69(4H, m), 3.01~3.66(7H, m), 4.00~4.32(2H, m), 6.47(1H, d, $J=15.6Hz$), 6.59~6.72 (1H, m)

MASS (m/z): 378 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} = -38.5^\circ$ ($C=1.0$, MeOH)

元素分析, $C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot 2.3H_2O$ として、

計算値: C 57.34, H 8.57, N 10.03

実験値: C 57.26, H 8.73, N 9.86

実施例129

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリカルボニル]-3(R)-エチニル-β-アラニン

IR (KBrペレット): 3415, 3271, 3051, 2947, 2860,

2748, 1655 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.41~1.87(6H, m), 1.95~2.09

(3H, m), 2.39~2.70(5H, m), 3.02~3.29(4H, m),

3.40~3.50(3H, m), 3.92~4.34(2H, m), 6.47(1H, d,

$J=15.6Hz$), 6.59~6.71 (1H, m)

MASS (m/z): 362 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} = -29.27^\circ$ ($C=1.0$, MeOH)

元素分析, $C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot 1.5H_2O$ として、

計算値: C 58.75, H 7.78, N 10.82

実験値: C 58.79, H 7.96, N 10.56

実施例130

N-[(S)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

IR (KBrペレット): 3444, 3275, 2947, 2862, 1653 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.43~1.85(6H, m), 1.93~2.10

(3H, m), 2.42~2.70(5H, m), 3.03~3.51(7H,

m), 3.90~4.36(2H, m), 6.48(1H, d, $J=$

15.6Hz), 6.59~6.72 (1H, m)

MASS (m/z): 362 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} = 25.4^\circ$ ($C=1.0$, MeOH)

元素分析, $C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot 1.9H_2O$ として、

計算値: C 57.68, H 7.85, N 10.62

実験値: C 57.61, H 8.10, N 10.41

N-[(S)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリカルボニル]-3(R)-エチニル-β-アラニン

IR (KBrペレット): 3439, 3259, 3049, 2945, 2860,

1655 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.41~1.89(6H, m), 1.99~2.09

(3H, m), 2.39~2.67(5H, m), 3.01~3.15(3H,

m), 3.17~3.50(4H, m), 3.92~4.37(2H, m),

6.46(1H, d, $J=15.7Hz$), 6.59~6.67 (1H, m)

MASS (m/z): 362 ($M+1$)

$[\alpha]_D^{25} = 79.23^\circ$ ($C=1.0$, MeOH)

元素分析, $C_{20}H_{20}N_2O_4 \cdot 1.6H_2O$ として、

計算値: C 58.21, H 7.82, N 10.72

実験値: C 58.35, H 8.23, N 10.48

実施例131

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2-ベンジルオキシメチル-β-アラニン

ニ

I R (KBrペレット) : 3514, 3433, 3317, 3265, 2939, 2860, 1657 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.37~2.09(8H, m), 2.26~2.43(1H, m), 2.45~2.63(1H, m), 2.69~2.81(1H, m), 2.85~3.28(4H, m), 3.35~3.50(4H, m), 3.56~3.78(2H, m), 3.85~4.00(1H, m), 4.08~4.33(2H, m), 4.55(2H, s), 6.35~6.70(2H, m), 7.44 (5H, s)

MASS (m/z) : 458 ($M+1$)

実施例132

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-メタクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

I R (ヌジヨール) : 1750, 1670 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.05~1.90(8H, m), 1.56(3H, s), 2.05~3.05(8H, m), 2.37(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 3.05~3.25(2H, m), 3.35~3.80(2H, m), 3.80~4.05(1H, m), 5.13(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

MASS (m/z) : 376 ($M+1$)

実施例133

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3,3-ジメチル-β-アラニン

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25~2.15(12H, m), 1.39(6H, s), 2.20~2.60(5H, m), 2.75~3.10(3H, m), 3.10~3.55(3H, m), 3.75~4.00(1H, m),

4.05~4.35 (1H, m)

MASS (m/z) : 368 ($M+1$)

実施例134

N-[(R)-1-[2-(4-ピペリジル)-(IR*,2S*)-シクロプロパン-1-イル-カルボニル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

I R (ヌジヨール) : 1600 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 0.45~0.70(1H, m), 0.70~1.05(3H, m), 1.05~1.85(9H, m), 1.85~2.45(4H, m), 2.45~2.75(3H, m), 2.75~3.05(1H, m), 3.05~3.25(3H, m), 3.70~4.10 (2H, m)

MASS (m/z) : 376 ($M+1$)

実施例135

N-[(R)-3-(4-ピペリジル)-3-メチル-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

I R (ヌジヨール) : 1640 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.35~2.15(9H, m), 1.76(3H, s), 2.20~2.55(2H, m), 2.55~2.75(3H, m), 2.85~3.60(6H, m), 3.65~4.00(1H, m), 4.05~4.35(1H, m), 5.88 (1H, m)

MASS (m/z) : 376 ($M+1$)

実施例136

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

I R (KBrペレット) : 3427, 3269, 3049, 2941, 2862,

2742, 1732, 1655 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.10(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.32~1.68(6H, m), 1.75~1.89(3H, m), 2.23~2.54(3H, m), 2.59~3.14(6H, m), 3.23~

3.30(3H, m), 3.37~4.19(2H, m), 4.03(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.76~4.86(1H, m), 6.30(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.43~6.57(1H, m)

MASS (m/z) : 390 (M + 1)

元素分析、 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ ・ $2.7\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値 : C 57.57, H 8.37, N 9.59

実験値 : C 57.89, H 8.13, N 9.19

実施例137

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリル

カルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン n-ブチルエステル

NMR (D_2O , δ) : 0.92(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24~

1.41(5H, m), 1.59~1.76(2H, m), 2.18~

2.30(2H, m), 2.58~2.82(5H, m), 3.11~

3.18(2H, m), 3.83(2H, d, $J=7.2\text{Hz}$),

5.16~5.19(1H, m), 6.15(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$),

6.25~6.40(1H, m)

MASS (m/z) : 418 (M + 1)

実施例138

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリルカルボニ

ル]-2-ベンジルオキシメチル-β-アラニン

IR (KBrペレット) : 3398, 2937, 2862, 1635 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.25~2.00(12H, m), 2.24~2.50

(3H, m), 2.69~3.03(4H, m), 3.08~3.32(1H,

m), 3.32~3.47(4H, m), 3.56~3.88(3H, m),

4.11~4.27(1H, m), 4.50(2H, s), 7.42(5H,

s)

MASS (m/z) : 460 (M + 1)

実施例139

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリル)プロパノイル]-3-ピペリルカルボニ
ル]-3(S)-メトキシメチル-β-アラニン

IR (KBrペレット) : 3074, 2935, 2862, 1624 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.31~1.86(9H, m), 1.93~2.05

(3H, m), 2.26~2.54(5H, m), 2.76~3.05(3H,

m), 3.15~3.50(2H, m), 3.37(3H, s),

3.48(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.79~3.97(1H, m),

4.15~4.44(2H, m)

MASS (m/z) : 384 (M + 1)

実施例140

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリル)プロパノイル]-3-ピペリルカルボニ
ル]-2-ベンゾイルアミノメチル-β-アラニン

IR (KBrペレット) : 3381, 3311, 3064, 2937, 2862,

1643 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.27~1.99(12H, m), 2.35~2.57

(3H, m), 2.72~3.08(4H, m), 3.13~3.49(5H,

m), 3.56(2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.80~4.31(3H,

m), 7.50~7.63(3H, m), 7.75~7.79(2H, m)

MASS (m/z) : 473 (M + 1)

実施例141

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリル)プロパノイル]-3-ピペリルカルボニ
ル]-2-アセチルアミノメチル-β-アラニン

IR (KBrペレット) : 3444, 3086, 2939, 2862, 1647 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.30~1.94(11H, m), 2.06(3H,

s), 2.36~2.70(4H, m), 2.77~3.04(3H, m), 3.13~

3.45(7H, m), 3.83~4.00(2H, m), 4.15~4.38(2H, m)

MASS (m/z) : 411 (M + 1)

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3,3-ジメチル-β-アラニン

NMR (D₂O, δ) : 1.25~1.90(8H, m), 1.39(6H, s), 1.90~2.10(3H, m), 2.20~2.65(5H, m), 2.70~3.10(3H, m), 3.10~3.55(3H, m), 3.70~4.05(1H, m), 4.15~4.40 (1H, m)

MASS (m/z) : 368 (M + 1)

実施例143

N-[(R)-1-[3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル

NMR (D₂O, δ) : 1.24(3H, t, J = 7.1Hz), 1.55~1.94(5H, m), 2.24~2.65(5H, m), 2.74(1H, d, J = 2.4Hz), 2.80~3.00(6H, m), 3.30~3.42(3H, m), 3.64

(1H, br), 3.83~3.90(1H, m), 4.12~4.28(1H, m), 4.17(2H, q, J = 7.1Hz), 5.48 (1H, br)

MASS (m/z) : 390 (M + 1)

実施例144

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン n-ペンチルエステル (0.65 g) の酢酸エチル (6 ml) 溶液に、4 N HCl, 4-ジオキサン溶液 (3.06 ml) を 0℃ で加え、そしてこの反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。沈殿をろ過し、エーテルで洗浄しそして水に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水で中和し、樹脂 H P-20 を使用しイソプロパノール : H₂O = (1:1) で溶出して脱塩し、そして 1 N HCl 水を加え、次いで凍結乾燥して N-[(R)-1-[3-(E)-ピペリジル]-3(R)-アクリロイル]-3(R)-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン n-ペンチルエステル塩酸塩を得た (184 mg, 32.2%)。

I R (KBrペレット) : 3417, 3294, 3035, 2958, 2939,

2864, 2727, 1734, 1655 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 0.76~0.83(3H, m), 1.18~1.32

(4H, m), 1.39~1.76(7H, m), 1.88~2.00(3H, m),

2.31~2.58(2H, m), 2.67(1H, d, J = 2.4Hz), 2.75~

3.20(4H, m), 3.29~3.42(3H, m), 3.80~4.27(2H, m),

4.07(2H, d, J = 6.5Hz), 4.55~4.93(2H, m), 6.38(1H,

d, J = 15.2Hz), 6.51~6.63 (1H, m)

MASS (m/z) : 432 (M 遊離 + 1)

次の化合物は実施例144と同様な方法に従って得られた。

実施例145

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-アセチルアミノ-β-アラニン n-ペンチルエステル塩酸塩

I R (KBrペレット) : 3439, 3390, 3359, 3064, 2956, 2941,

2864, 2731, 1738, 1653, 1622 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.85~0.93(3H, m), 1.30~1.38

(3H, m), 1.43~1.88(9H, m), 1.95~2.05(6H,

m), 2.34~2.54(2H, m), 2.85~3.08(2H, m),

3.14~3.46(8H, m), 4.10~4.38(2H, m),

4.54~5.01 (7H, m)

MASS (m/z) : 467 (M 遊離 + 1)

実施例146

N-[(R)-1-[3-(1-ベンゾンジルオキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-アセチルアミノ-β-アラニン (0.5 g), 1 N HCl (0.94 ml) 及び 10% Pd-C (0.1 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 中混合物を大気圧で 2 時間水素添加した。触媒をろ過して除去した後、ろ液を真空中で濃縮した。残液を水に溶解し、そして飽和 NaHCO₃ 水で中和し、樹脂 H P-20 を使用しイソプロパノール : H₂O = (1:1) で溶出して脱塩し、次いで凍結乾燥して、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル

ル-3-ビペリジルカルボニル]-2(S)-(4-アセチルアミノ-β-アラニン)を得た(0.34 g, 91.0%)。

¹H (KBrペレット) : 2943, 2862, 1608 cm⁻¹
NMR (D₂O, δ) : 1.31~1.88(8H, m), 1.94~2.03

(4H, m), 2.03(3H, s), 2.39~2.54(3H, m),
2.80~3.05(3H, m), 3.19~3.48(5H, m),
3.63~3.74(1H, m), 3.81~3.95(1H, m),
4.18~4.34(1H, m), 4.35~4.41 (1H, m)

元素分析, C₂₁H₂₇N₃O₅・1.6H₂Oとして、

計算値 : C 53.66, H 8.34, N 13.17
実験値 : C 53.63, H 8.56, N 13.03

以下の化合物 [実施例147から148] は実施例146と同様な方法に従って得られた。

実施例147

N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリジルカルボニル]-2(S)-ベンゾイルアミノ-β-アラニン

¹H (KBrペレット) : 2943, 2862, 1643 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.20~1.96(13H, m), 2.22~2.45(3H, m), 2.70~3.02(3H, m), 3.08~3.27(1H, m), 3.35~3.46(2H, m), 3.58~3.80(3H, m), 4.13~4.19(1H, m), 4.57~4.70(1H, m), 7.51~7.70(3H, m), 7.78~7.86 (2H, m)

元素分析, C₂₇H₃₃N₃O₅・1.1H₂Oとして、

計算値 : C 60.26, H 7.63, N 11.71
実験値 : C 60.22, H 7.64, N 11.65

実施例148

N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリ

リジルカルボニル]-2(S)-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-β-アラニン

¹H (KBrペレット) : 2943, 2860, 1632, 1608 cm⁻¹
NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.19~1.59(7H, m), 1.65~2.00(6H, m), 2.20~2.29(1H, m), 2.37~2.45(2H, m), 2.71~3.04(3H, m), 3.12~3.25(1H, m), 3.35~3.49(2H, m), 3.60~3.82(3H, m), 3.89(3H, s), 4.08~4.20(1H, m), 4.55~4.66(1H, m), 7.09(2H, dd, J = 8.9及び2.9Hz), 7.80 (2H, dd, J = 8.8及び1.9Hz)

元素分析, C₂₈H₃₅N₃O₆・1.4H₂Oとして、

計算値 : C 58.44, H 7.61, N 10.90
実験値 : C 58.43, H 7.73, N 10.85

実施例149

3-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリジルカルボニル]アミノ安息香酸塩 (1 g) の溶液を飽和NaHCO₃水で中和し、樹脂HP-20を使用しH₂O : イソプロパノール = (1:1) で溶出して脱塩し、次いで凍結乾燥して、3-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)プロパノイル]-3-ビペリジルカルボニル]アミノ安息香酸を得た (732mg, 80.1%)。

¹H (KBrペレット) : 2860, 1678, 1616 cm⁻¹
NMR (D₂O, δ) : 1.20~1.69(6H, m), 1.77~2.09(5H, m), 2.32~2.50(2H, m), 2.56~2.94(3H, m), 3.14~3.38(4H, m), 3.53~3.93(2H, m), 4.16~4.23(1H, m), 7.47(1H, t, J = 7.8Hz),

7.62~7.72(2H, m), 7.84~7.87 (1H, m)

MAS (m/z) : 388 (M⁺+1)
[α]_D²⁵ = -18.63° (C=1.0, MeOH)

元素分析, C₂₁H₂₇N₃O₆・1.7H₂Oとして、

計算値: C 60.33, H 7.81, N 10.05

実験値: C 60.42, H 8.35, N 9.97

以下の化合物【実施例150から152】は実施例149と同様な方法に従って得られた。

実施例150

3-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (KBrペレット): 2860, 1676, 1655, 1608 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.35~1.96(8H, m), 2.26~2.76

(3H, m), 2.87~3.21(3H, m), 3.28~3.53(2H, m),

3.68~3.98, 4.38~4.44(合計で 3H, m), 6.41(1H, dd, J =

15.4及び4.8Hz), 6.60(1H, td, J = 15.4及び6.1Hz), 7.46

(1H, t, J = 7.9Hz), 7.62~7.71(2H, m), 7.77~7.84

(1H, m)

MASS (m/z): 386 (M+1)

$[\alpha]_D^{25} = -19.97^\circ$ (C=1.0, MeOH)

元素分析, $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1.9\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C 60.10, H 7.40, N 10.01

実験値: C 60.05, H 7.73, N 9.85

実施例151

4-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (ヌジオール): 1660, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.36~1.74(4H, m), 1.83~2.09

(4H, m), 2.19~2.34(1H, m), 2.50~2.70(1H,

m), 2.77~3.49(6H, m), 3.59~3.68(1H, m),

3.81~4.00(2H, m), 6.44~6.60(2H, m),

7.51(2H, d, J = 8.5Hz), 7.88 (2H, d, J =

8.6Hz)

MASS (m/z): 386 (M+1)

$[\alpha]_D^{25} = -46.0^\circ$ (C=0.2, MeOH)

元素分析, $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2.4\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C 58.84, H 7.48, N 9.80

実験値: C 58.90, H 7.66, N 9.61

実施例152

4-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]アミノ安息香酸

IR (KBrペレット): 3477, 3051, 2943, 2862, 1680,

1624, 1603 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.27~1.73(6H, m), 1.81~2.10

(5H, m), 2.45~2.54(2H, m), 2.72~2.93(3H,

m), 3.29~3.54(4H, m), 3.69~4.20(3H, m),

7.54(2H, d, J = 8.6Hz), 7.89 (2H, d, J =

8.6Hz)

MASS (m/z): 388 (M+1)

$[\alpha]_D^{25} = -28.8^\circ$ (C=1.0, MeOH)

元素分析, $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C 59.31, H 7.87, N 9.88

実験値: C 59.21, H 8.20, N 9.72

実施例153

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-トリフルオロアセチルアミノ- β -アラニントリフルオロ酢酸塩の水 (4ml) 溶液に Pd/C (10% 乾燥物, 16mg) を加え、そしてこの混合物を大気圧、水素下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ過して除去し、そしてろ液を真空下で留去して、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-2(S)-トリフルオロアセチルアミノ- β -アラニ

ントリフルオロ酢酸塩を無色油状物として得た (45mg, 54.9%)。

¹H NMR (D₂O, δ) : 1.20~2.15(11H, m), 2.35~2.65(3H, m), 2.45~3.10(3H, m), 3.05~3.30(1H, m), 3.30~3.50(2H, m), 3.60~4.00(3H, m), 4.05~4.40(1H, m), 4.50~4.70 (1H, m)

以下の化合物 [実施例154から155] は実施例153と同様な方法に従って得られた。

実施例154

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-2(S)-(4-トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ]-β-アラニン

¹H NMR (ヌジヨール) : 1610 cm⁻¹

¹H NMR (D₂O, δ) : 1.20~2.10(11H, m), 2.20~2.60(3H, m), 2.65~3.55(6H, m), 3.55~3.95(3H, m), 4.00~4.25(1H, m), 4.50~4.75(2H, m), 7.84~7.97 (4H, m)

MASS (m/z) : 527 (M⁺ + 1)

実施例155

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリルカルボニル]-3(S)-トリフルオロアセチルアミノメチル)-β-アラニントリフルオロ

酢酸塩

¹H NMR (ヌジヨール) : 1710 cm⁻¹

¹H NMR (D₂O, δ) : 1.20~2.05(12H, m), 2.25~2.85(6H, m), 2.85~3.10(3H, m), 3.10~3.55(5H, m), 3.70~3.95(1H, m), 4.05~4.30(1H, m), 4.30~4.60 (1H, m)

MASS (m/z) : 465 (M⁺ + 1)

実施例156

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリルカルボニル]-2(S)-トリフルオロアセチルアミノ-β-アラニンエチルエステ (334mg, 0.58ミリモル) の酢酸エチル (1.5ml) 攪拌溶液に、4N HCl 酢酸エチル溶液 (1.0ml, 4ミリモル) を加えた。この溶液を周囲温度で2時間攪拌した後、溶媒を真空中で留去した。残渣を0.1M リン酸緩衝液 (pH=7.3、200ml) に溶解した。この溶液にブタジエニルアセテート (0.5ml) を加え、そして溶液を周囲温度で7日間攪拌した。溶媒を留去しそして残渣をHPLCで精製して、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリル]

ル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリルカルボニル]-2(S)-トリフルオロアセチルアミノ-β-アラニントリフルオロ酢酸塩を無色油状物として得た (220mg, 67.5%)。

¹H NMR : 1720 cm⁻¹

¹H NMR (D₂O, δ) : 1.35~1.90(5H, m), 1.90~2.15(3H, m), 2.35~2.70(2H, m), 2.80~3.15(3H, m), 3.15~3.40(1H, m), 3.40~3.55(2H, m), 3.60~4.05(4H, m), 4.05~4.45(1H, m), 6.49(1H, d, J=15.6Hz), 6.55~6.75 (1H, m)

以下の化合物 [実施例157から158] は実施例156と同様な方法に従って得られた。

実施例157

N-[(R)-1-[3-(3-アゼチニル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリルカルボニル]-3(S)-エチル-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

¹H NMR (ヌジヨール) : 1650 cm⁻¹

¹H NMR (D₂O, δ) : 1.35~1.65(1H, m), 1.65~1.90(2H, m), 1.90~2.15(1H, m), 2.35~2.60(1H, m), 2.73(1H, d, J=2.5Hz), 2.75~2.95(2H, m), 2.95~3.50(2H, m), 3.70~4.00(2H, m),

4.00~4.40(5H, m), 4.85~5.15(1H, m),
6.54(1H, d, J = 15.4Hz), 6.79 (1H, dd, J =
15.4及び7.4Hz)

MASS (m/z) : 334 (M + 1)

実施例158

N-[(R)-1-[4-(3-アゼチニル)-(E)-2-ブテノイル]-3-ピペリジ
ルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

IR (ニート) : 1720 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.35~2.10(5H, m), 2.30~2.55
(1H, m), 2.59(2H, t, J = 6.8Hz), 2.73(1H,
d, J = 2.3Hz), 2.75~3.50(5H, m), 3.80~
4.35(6H, m), 4.85~5.00(1H, m), 6.42~
6.65 (2H, m)

MASS (m/z) : 348 (M + 1)

実施例159

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-
アクリロイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンピ
バロイルオキシメチルエステル (0.39g) の酢酸エチル (4ml) 溶液に、4N
HCl 酢酸エチル溶液 (1.6ml) を0℃で加え、そしてこの反応混合物を室温で
3時間撹拌した。沈殿をろ過しそしてジエチルエーテルで洗浄し、そして水で溶
解した。溶液をHPLCにかけて0.1%トリフルオロ酢酸水 : CH_3CN = (67 :
33) で溶出し精製して、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロ
イル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンピバロイル
オキシメチルエステルトリフルオロ酢酸塩を得た(301.4mg, 81.2%)。

IR (KBrペレット) : 3373, 3049, 2981, 2943, 2870, 2536,
1757, 1674, 1659, 1601 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.19(9H, s), 1.46~1.86(6H,

m), 1.93~2.11(3H, m), 2.39~2.66(2H, m),
2.77(1H, d, J = 2.4Hz), 2.90~2.95(2H, m),
3.00~3.30(4H, m), 3.40~3.52(3H, m),
3.90~4.13(2H, m), 5.78(2H, s), 6.45(1H,
d, J = 15.7Hz), 6.64 (1H, dd, J = 15.5及び
6.2Hz)

MASS (m/z) : 476 (M 遊離 + 1)

以下の化合物 [実施例160から161] は実施例159と同様な方法に従っ
て得られた。

実施例160

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジ
ルカルボニル]-β-アラニンピバロイルオキシメチルエステルトリフルオロ酢
酸塩

IR (KBrペレット) : 3325, 2978, 2870, 2750, 1757,
1657, 1603 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.19(9H, s), 1.40~2.12(10H,
m), 2.37~2.59(2H, m), 2.66(2H, t, J =
6.4Hz), 2.95~3.34(3H, m), 3.43~3.52(4H,
m), 3.92~4.35(2H, m), 5.76(2H, s), 6.46
(1H, d, J = 15.5Hz), 6.64 (1H, dd, J =
15.5及び6.2Hz)

MASS (m/z) : 452 (M 遊離 + 1)

実施例161

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-

3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-トリフルオロアセチルアミノメチル-β-
アラニントリフルオロ酢酸塩

IR (ヌジヨール) : 1720, 1650 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.35~2.15(9H, m), 2.30~2.80

(4H, m), 2.80~3.60(9H, m), 3.75~4.05(1H, m), 4.05~4.25(1H, m), 4.35~4.60(1H, m), 6.43(1H, d, J = 14.9 Hz), 6.55~6.70 (1H, m)

MASS (m/z) : 463 (M + 1)

実施例162

IN LiOH水 (3.0ml) を $N-[(R)-1-[3-(1\text{-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル})-(Z)\text{-アクリロイル}]-3\text{-ピペリジルカルボニル}]-3(S)$ -エチニル- β -アラニンエチルエステル (1.0g) のテトラヒドロフラン (5ml) - EtOH (5ml) 溶液に 0℃ で加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで水を加え、そして全体をジエチルエーテルで洗浄した。水層を 20% KHSO₄ 水で酸性とし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、真空中で留去した。残渣を酢酸エチル (10ml) に溶解し、そして 4N HCl 酢酸エチル溶液 (5.1 ml) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌しそしてジエチルエーテルを加えた。沈殿をろ過して集めそして水で溶解した。この溶液を飽和 NaHCO₃ 水で中和し、そして H₂P-20 樹脂でイソプロパノール/水 = (0~30%) で溶出して精製して、 $N-[(R)-1-[3-(4\text{-ピペリジル})-(Z)\text{-アクリロイル}]-3\text{-ピペリジルカルボニル}]-3(S)$ -エチニル- β -アラニンを得た (0.5g, 67.8%)。

NMR (D₂O, δ) : 1.10~1.58(8H, m), 2.05~2.32

(5H, m), 2.58~2.75(2H, m), 2.80~2.89(1H,

m), 3.00~3.11(2H, m), 3.40~3.55(1H, m), 3.73~

3.86(1H, m), 4.45~4.52(2H, m), 5.39~5.52(1H, m),

5.77 (1H, dd, J = 2.4及び11.6 Hz)

MASS (m/z) : 362 (M + 1)

以下の化合物 [実施例163から164] は実施例162と同様な方法に従って得られた。

実施例163

$N-[(R)-1-[1,2,3,4\text{-テトラヒドロイソキノリン-6-イル}]\text{カルボニル}]-$

-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル- β -アラニン

IR (ヌジオール) : 1660 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.40~2.35(5H, m), 2.35~2.80

(1H, m), 2.45(1H, dd, J = 7.0及び4.1 Hz), 2.64(1H,

d, J = 7.6 Hz), 3.05~3.50(2H, m), 3.17 (2H, t 域),

3.50~3.85(2H, m), 3.56(2H, t, J = 6.2 Hz), 7.20~

7.50 (3H, m)

MASS (m/z) : 384 (M + 1)

実施例164

$N-[(R)-1-[1,2,3,6\text{-テトラヒドロ-4-ピリジル}]\text{プロパノイル}]-3\text{-ピペリジルカルボニル}]-3(S)$ -エチニル- β -アラニン塩酸塩

NMR (D₂O, δ) : 1.51~1.96(5H, m), 2.26~2.50

(5H, m), 2.60~2.68(6H, m), 2.86~3.07(1H, m),

3.18~3.44(3H, m), 3.65 (1H, br), 3.83~3.95(1H,

m), 4.09~4.30(1H, m), 5.49 (1H, br)

MASS (m/z) : 362 (M + 1)

実施例165

IN LiOH水 (0.9ml) を $N-[(R)-1-[3-(1\text{-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル})-(E)\text{-アクリロイル}]-3\text{-ピペリジルカルボニル}]-3(S)$ -エチニル- β -アラニンエチルエステル (0.33g) のテトラヒドロフラン (1.5ml) - EtOH (1.5ml) 溶液に 0℃ で加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで水を加え、そして全体をジエチルエーテルで洗浄した。水性層を 20% KHSO₄ 水で酸性とし、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥しそして真空中で留去した。残渣を酢酸エチル (5ml) に溶解し、そして 4N HCl 酢酸エチル溶液 (2.5ml) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌しそしてジエチルエーテルを加えた。沈殿をろ過して集めそしてジエチルエーテルで洗浄して、 $N-[(R)-1-[3-(1,2,3,6\text{-テトラヒドロ-4-ピリジル})-(E)\text{-アクリロイル}]-3\text{-ピペリジルカルボニル}]-3(S)$ -エ

チニル-β-アラニン塩酸塩を得た(0.12g、44.6%)。

NMR (D₂O, δ) : 1.20~1.38(2H, m), 1.40~1.78(4H, m), 2.20~2.35(3H, m), 2.43(1H, d, J=2Hz), 2.55~2.60(3H, m), 2.75~3.14(4H, m), 3.56~3.75(2H, m), 3.90~4.02(1H, m), 5.86(1H, br), 6.23 (1H, d, J=15Hz), 6.88 (1H, dd, J=2及び15Hz)

MASS (m/z) : 360 (M 遊離+1)

以下の化合物 [実施例166から169] は実施例165と同様な方法に従って得られた。

実施例166

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジカルボニル]-3(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-β-アラニン塩酸塩

NMR (D₂O, δ) : 1.55~1.79(5H, m), 1.92~2.09(4H, m), 2.26(3H, s), 2.56~2.60(2H, m), 2.93~3.29(5H, m), 3.44~3.50(2H, m), 3.93~4.27(2H, m), 5.42~5.48(1H, m), 6.25(1H, s), 6.45 (1H, d, J=15.5Hz), 6.57~6.72 (1H, m)

MASS (m/z) : 419 (M)

実施例167

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ピペリジカルボニル]-2(S)-[4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ]-β-アラニン

IR (ヌジヨール) : 1740, 1680 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.20~1.85(5H, m), 1.85~2.15(3H, m), 2.35~2.65(2H, m), 2.85~3.35(6H, m), 3.35~4.00(3H, m), 4.00~4.40(1H, m),

4.55~4.70(2H, m), 6.35(1H, dd, J=19.0及び16.0Hz), 6.50~6.66(1H, m), 7.85(2H, d, J=9.0Hz), 7.93 (2H, d, J=9.0Hz)

MASS (m/z) : 525 (M +1)

実施例168

N-[(R)-1-[4-(3-ピペリジル)-(E)-2-ブテノイル]-3-ピペリジカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン

NMR (D₂O, δ) : 1.10~2.10(8H, m), 2.28(1H, t, J=6.8Hz), 2.35~3.55(10H, m), 2.67(1H, d, J=2.3Hz), 2.65~4.40(2H, m), 4.70~4.95(2H, m), 6.40~6.55(1H, m), 6.58~6.65 (1H, m)

MASS (m/z) : 476 (M +1)

実施例169

N-[(R)-1-[3-(1,2,3,6-テトラヒドロ-4-ピリジル)プロパノイル]-3-ピペリジカルボニル]-3(S)-(3-メチル-5-イソオキサゾリル)-β-アラニン塩酸塩

NMR (D₂O, δ) : 1.28~1.66(5H, m), 2.06(3H, s), 2.06~2.09(4H, m), 2.19~2.39(3H, m), 2.62~2.84(5H, m), 3.04~3.10(3H, m), 3.37(2H, br), 5.17~5.24(1H, m), 5.99 (1H, br)

MASS (m/z) : 419 (M +1)

実施例170

LiOH (40mg、1.66ミリモル) をN-[(R)-1-[4-(1-tert-ブトシカルボニル)-3-アゼチニル)ブタノイル]-3-ピペリジカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニンエチルエステル (663mg、1.39ミリモル) のテトラヒドロフラン (6.0 ml) - EtOH (6.0 ml) - H₂O (6.0 ml) 溶液に加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で留去し、次いで水を加え、

そして全体をジエチルエーテルで洗浄した。水層を5% KHSO₄水で酸性とし、そして酢酸エーテルで抽出した。有機層を

食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥しそして真空中で留去した。残渣にトリフルオロ酢酸(2ml)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で留去した。残渣をHPLCにかけて0.1%トリフルオロ酢酸水：CH₃CN=(14：86)で溶出し精製して、N-[(R)-1-[4-(3-アゼチジニル)ブタノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニントリフルオロ酢酸塩を得た(250mg, 38.8%)。

IR (ニート) : 1720, 1640 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.30~2.15(8H, m), 2.25~2.60

(3H, m), 2.73(1H, d, J=2.3Hz), 2.90~

3.45(5H, m), 3.65~3.95(3H, m), 4.00~

4.30 (3H, m)

MASS (m/z) : 350 (M + 1)

実施例171

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-アゼチジニル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニン(1.11g, 2.55ミリモル)にトリフルオロ酢酸(3ml)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で留去した。残渣をHPLCで精製して、N-[(R)-1-[3-(3-アゼチジニル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニントリフルオロ酢酸塩を得た(270mg, 23.6%)。

IR (ヌジヨール) : 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30~2.15(7H, m), 2.20~2.60

(3H, m), 2.73(1H, d, J=2.3Hz), 2.80~

3.50(6H, m), 3.65~3.95(3H, m), 3.95~

4.35(4H, m), 4.85~5.00 (1H, m)

MASS (m/z) : 336 (M + 1)

実施例172

N-[(R)-1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-アセチルアミノメチル-β-アラニン tert-ブチルエーテルにトリフルオロ酢酸(3ml)を加えた。溶媒を真空中で留去した。残渣を飽和NaHCO₃水で中和しそしてHPLCで精製して、N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-アセチルアミノメチル-β-アラニンを得た(120mg, 50.0%)。

IR (ヌジヨール) : 1640, 1600 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.20~1.70(8H, m), 1.70~2.15

(7H, m), 1.98(3H, s), 2.40~2.65(3H, m), 2.65~

3.10(2H, m), 3.10~3.50(6H, m), 3.70~4.05(1H, m),

4.05~4.25 (2H, m)

MASS (m/z) : 411 (M + 1)

次の化合物は実施例172と同様な方法に従って得られた。

実施例173

N-[(R)-1-[3-(4-ピペリジル)プロパノイル]-3-ピペリジルカルボニル]-3(S)-ベンゾイルアミノメチル-β-アラニン

IR (ヌジヨール) : 1620 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.35~2.35(13H, m), 2.35~2.65

(3H, m), 2.70~3.05(2H, m), 2.10~3.65(5H, m),

3.65~4.25(2H, m), 4.25~4.40(1H, m), 7.49~7.62(3H,

m), 7.75~7.79 (2H, m)

MASS (m/z) : 473 (M + 1)

次の化合物は実施例35と同様な方法に従って得られた。

実施例174

N-[[2-[3-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)-(E)-アリロイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-4-イル]カルボニル]-3(S)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC JP 96/08643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D211/36 C07D211/26 A61K31/445

B. FIELDS SEARCHED
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the retrieval passage
Retrieval claim No.

P, X WO A, 95 25091 (ORTHO PHARMACEUTICAL CORP., USA) 21 September 1995
see the whole document
I-15

P, X WO A, 95 11228 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD., JAPAN) 27 April 1995
see page 62
I-15

P, X WO A, 95 08536 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 30 March 1995
see the whole document
I-15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art, which is not considered to be of particular relevance
"E" prior document but published on or after the international filing date of the application, which may have a bearing on the prior art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another document or other special nature (e.g. supplementary)
"O" document relating to the oral disclosure, the deposition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later documents published after the international filing date of priority date but not in conflict with the application but which substantiate the principle of novelty underlying the invention
"X" document of particular relevance the claimed invention is based on, or which is cited to show the state of the art in order to remove any doubt when the document is taken into account
"Y" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to be an improvement on the prior art over such document, such contribution being deemed to be a person skilled in the art
"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 June 1996
Date of mailing of the international search report
28. 06. 96

Names and mailing address of the ISA
International Searching Authority
P.O. Box 3038, Champlain 2
St. 100, 100 Rue de la Paix, 100
Tel. (1-1-70) 340-3404, Te. 31 631 0914,
Fax (1-1-70) 340 3416
Kissler, B

Form PCT/ISA, 18 (second sheet) (July 1995)

-エチニル-β-アラニンエチルエステル
MASS (m/z) : 538 (M + 1)
次の化合物は実施例 1.7.0 と同様な方法に従って得られた。
実施例 1.7.5
N-[2-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-1,2,3,4-テトラヒド
ロイソキノリン-4-イル]カルボニル]-3(S)-エチニル-β-アラニントリフ
ルオロ酢酸塩
IR (ニート) : 1740 cm⁻¹
NMR (D₂O, δ) : 1.50~1.80(2H, m), 2.00~2.20
(2H, m), 2.45~2.90(4H, m), 3.00~3.25(2H, t様),
3.35~3.55(2H, m), 3.65~3.85(1H, m), 3.85~4.00(1H,
m), 4.30~4.65(1H, m), 4.65~5.30(3H, m), 6.40~
6.55(1H, m), 6.65~6.80(1H, m), 7.20~7.45 (4H, m)
MASS (m/z) : 410 (M + 1)
次の化合物は実施例 3.5、7.5 及び 1.1.0 と同様な方法に従って得られた。
実施例 1.7.6
N-[(R)-1-[3-(4-ビペリジル)-(E)-アクリロイル]-3-ビペリジル
カルボニル]-3(S)-(2H)-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-β-アラニン
トリフルオロ酢酸塩
NMR (D₂O, δ) : 1.56~2.07(9H, m), 2.50~2.64
(2H, m), 3.02~3.50(7H, s), 3.85~4.27(2H,
m), 5.53~5.57(1H, m), 6.45(1H, d, J =
15.5Hz), 6.56~6.63(1H, m), 7.86 (1H, d,
J = 5.0Hz)
MASS (m/z) : 405 (M + 1)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| Category | | Documents considered to be relevant | Relevant to claim No. |
|----------|--|--|-----------------------|
| P, X | | J. MED. CHEM. (1995), 38(10), 1582-92 CODEN: JMCHEM; ISSN: 0022-2623. 12 May 1995, XP002006052 HOEKSTRA, WILLIAM J. ET AL: "Design and Evaluation of Nonpeptide Fibrinogen-gamma. Chain-based GPIIb/IIIa Antagonists" see the whole document | 1-15 |
| A | | 8100RG. MED. CHEM. LETT. (1994), 4(11), 1361-4 CODEN: BNCLER; ISSN: 0969-894X, 1994, XP002006053 HOEKSTRA, WILLIAM J. ET AL: "Adamantane and nipeotic acid derivatives as novel beta-turn mimics" see the whole document | 1-15 |
| X | | EP A.0 445 796 (HOTFRAIN-LA ROCHE, F., A.-G., SMITZ.) 11 September 1991 see claim 1 see example 15 | 1-15 |
| A | | WO A.91 07976 (ROBER INTERNATIONAL, INC., USA) 13 June 1991 see the whole document | 1-15 |

Form PCT/ISA/210 (Continuation of first sheet (1)) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|--|--|
| International Application No. PCT/JP 96/00643 | International application No. PCT/JP 96/00643 |
| Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet) | |
| This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) for the following reasons: | |
| 1. <input type="checkbox"/> Claims Met: Because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claim 15 is directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. | |
| 2. <input type="checkbox"/> Claims Met: Because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: | |
| 3. <input type="checkbox"/> Claims Met: Because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 4(4): | |
| Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) | |
| This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: | |
| 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. | |
| 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. | |
| 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Met: | |
| 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Met: | |
| Remark on Prior Art | <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's process. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Intern. Application No. | |
|---|---------------------|--|--|--|
| | | | PCT/JP 96/00643 | |
| WO-A-9525991 | 21-09-95 | AU-B- 2119195 CA-A- 2163827 FI-A- 955498 NO-A- 954609 | 03-10-95 21-09-95 15-01-96 05-01-96 | |
| WO-A-9511228 | 27-04-95 | AU-B- 7862794 | 08-05-95 | |
| WO-A-9508536 | 30-03-95 | AU-B- 7665794 CH-A- 1116847 EP-A- 0689912 ZA-A- 9407350 JP-A- 8053415 | 18-04-95 14-02-96 06-09-95 18-05-95 27-02-96 | |
| EP-A-0445796 | 11-09-91 | CA-A- 2037153 IL-A- 97491 JP-A- 4217652 US-A- 5430824 US-A- 5273982 | 10-09-91 15-03-95 07-08-92 04-07-95 28-12-93 | |
| WO-A-9107976 | 13-06-91 | US-A- 5053392 AT-T- 135367 AU-B- 636426 AU-B- 6890991 DE-D- 69025952 EP-A- 0502926 JP-T- 5504762 | 01-10-91 15-03-96 29-04-93 26-06-91 18-04-96 16-09-92 22-07-93 | |

Form PCT ISA, 1-8 (September 1992)

フロントページの続き

| | | |
|---------------------------|--|---------------------|
| (51)Int. Cl. ⁶ | 識別記号 | FI |
| C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 | 2 4 9 | C 0 7 D 4 0 1 / 1 4 |
| 4 1 3 / 1 2 | 2 1 1 | 4 1 3 / 1 2 |
| (81)指定国 | EP(A,T,B,E,CH,DE, DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,L U,MC,NL,PT,SE), UA(AM,AZ,BY ,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM), AU, CA , CN, HU, JP, KR, MX, NZ, US | |

